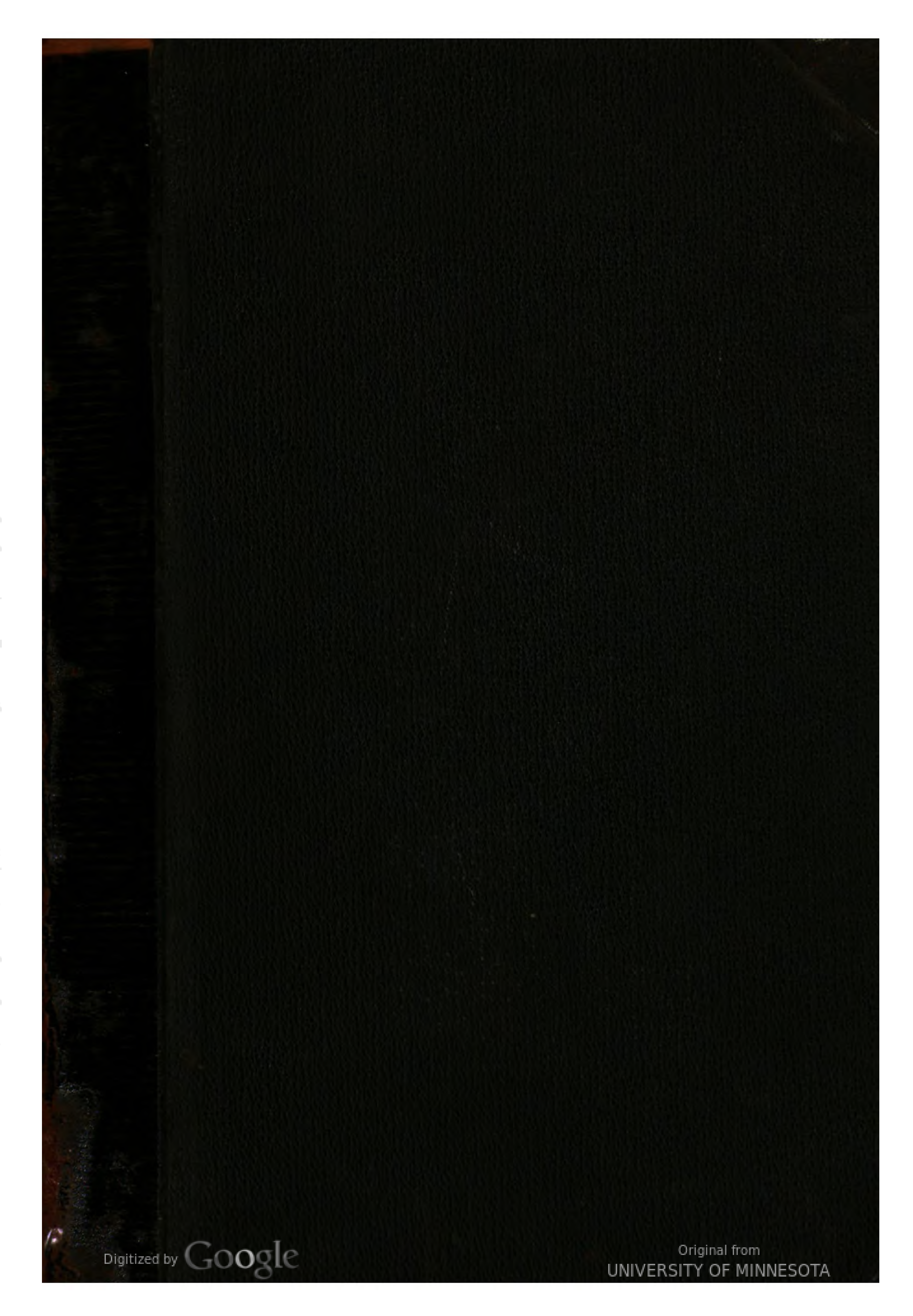
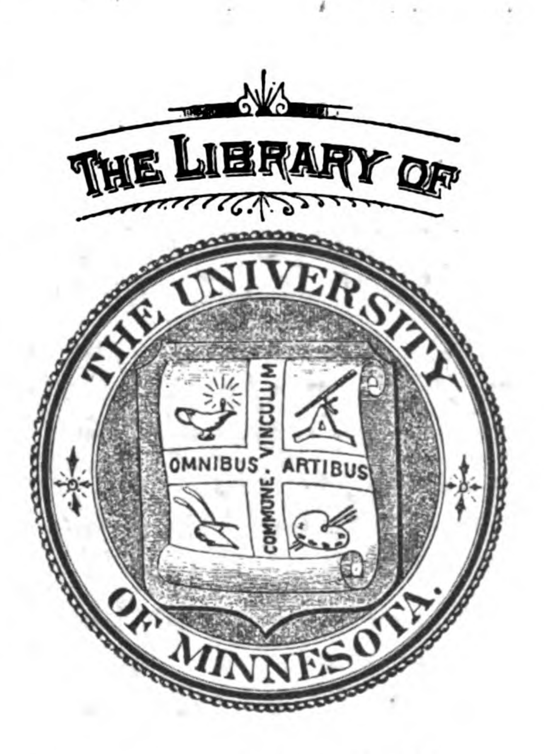
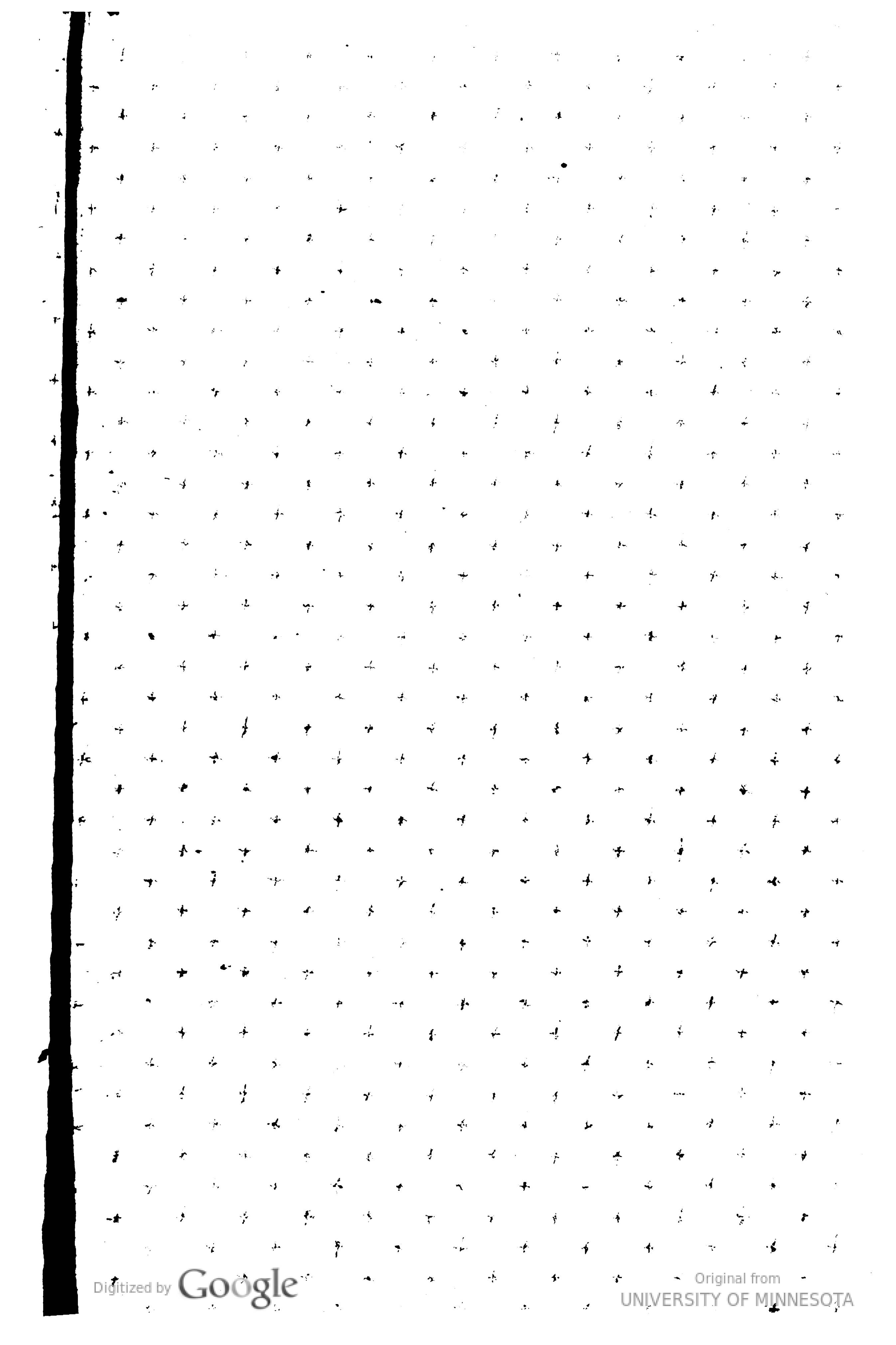



THE UNIVERSITY OF MINNESOTA.
OMNIBUS
ARTIBUS
COMMUNE
VINCULUM



Begründet von H. Auspitz und F. J. Pick.

Archiv

für

Dermatologie und Syphilis.

Unter Mitwirkung von

AMICIS (Neapel), ARNDT (Berlin), ARNING (Hamburg), BEHREND (Berlin), BETTMANN (Heidelberg), BLASCHKO (Berlin), BLOCH (Basel), BOECK (Christiania), BRUCK (Altona), BRUHNS (Berlin), BUSCHKE (Berlin), CEDERCREUTZ (Helsingfors), DOHI (Tokio), EHLERS (Kopenhagen), EHRMANN (Wien), FABRY (Dortmund), GALEWSKY (Dresden), GIOVANNINI (Turin), GROSZ (Wien), GROUVEN (Halle), GRÜNFELD (Odessa), HALLOPEAU (Paris), HAMMER (Stuttgart), HARTTUNG (Breslau), HAVAS (Budapest), HELLER (Berlin), HERXHEIMER (Frankfurt a. M.), HOCHSINGER (Wien), JACOBI (Freiburg i. Br.), JANOVSKY (Prag), JESIONEK (Gießen), JOSEPH (Berlin), JULIUSBERG (Posen), KLINGMÜLLER (Kiel), KLOTZ (New-York), KOPYTOWSKI (Warschau), KRZYSZTALOWICZ (Krakau), LANG (Wien), LEDERMANN (Berlin), LEWANDOWSKY (Hamburg), LINSER (Tübingen), LUKASIEWICZ (Lemberg), MAJOCCHI (Bologna), v. MARSCHALKÓ (Klausenburg), MATZENAUER (Graz), MAZZA (Modena), MEIROWSKY (Köln), MERK (Innsbruck), du MESNIL (Altona), Mc MURTRY (New-York), NOBL (Wien), OPPENHEIM (Wien), v. PETERSEN (Petersburg), PHILIPPSON (Palermo), PINKUS (Berlin), POSPELOW (Moskau), POSSELT (München), PROKSCH (Wien), REISS (Krakau), RIECKE (Leipzig), RILLE (Leipzig), ROSENTHAL (Berlin), SCHIFF (Wien), SCHOLTZ (Königsberg), SCHUMACHER II. (Aachen), SCHÜTZ (Frankfurt a. M.), SEIFERT (Würzburg), SPIETHOFF (Jena), STERN (Düsseldorf), TOMASCZEWSKI (Berlin), TOUTON (Wiesbaden), ULLMANN (Wien), VIGNOLO-LUTATI (Turin), VÖRNER (Leipzig), VOLLMER (Kreuznach), WAELSCH (Prag), v. WATRASZEWSKI (Warschau), WECHSELMANN (Berlin), WEIDENFELD (Wien), WELANDER (Stockholm), WINTERNITZ (Prag), WOLTERS (Rostock), v. ZEISSL (Wien), ZIELER (Würzburg), ZINSSER (Köln), v. ZUMBUSCH (Wien)

und in Gemeinschaft mit

Doutrelepont, Bonn **Finger**, Wien **Jadassohn**, Bern **Kreibich**, Prag **Lesser**, Berlin **Riehl**, Wien **Veiel**, Cannstatt **Wolff**, Straßburg

herausgegeben von

A. Neisser, Breslau und W. Pick, Wien.



Hundertzwanzigster Band.

Mit fünfundvierzig Tafeln.

Wien und Leipzig.

Wilhelm Braumüller,

k. u. k. Hof- und Universitätsbuchhändler.

1914.

A. Haase, k. u. k. Hofbuchdrucker, Prag.

Aus Dr. Edmund Saalfelds Ambulatorium für Hautkrankheiten
und dem Pathologischen Institut des Augusta-Hospitals zu Berlin.

Über Haemangioendothelioma tuberosum multiplex und Lymphangioendothelioma tuberosum multiplex (Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi).

Von Prof. Dr. **Oestreich** und
Sanitätsrat Dr. **Edmund Saalfeld.**

(Hiezu Taf. I—III.)

Nachdem der eine von uns (Saalfeld) in „the Urological and Cutaneous Review" Technical Supplement Vol. 1, Nr. 2, April 1913, p. 166 ff. über das Haemangioendothelioma tuberosum multiplex und Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi berichtet hatte, erschien es angezeigt, bei der Seltenheit dieser Erkrankungen und ihrer Bedeutung für die Systematik der Hautgeschwülste die anatomischen Verhältnisse ausführlicher als an der obengenannten Stelle darzulegen. Der Vollständigkeit halber sollen die Fälle, zumal sie jetzt noch längere Zeit beobachtet worden sind, und unterdessen außerdem ein dritter Fall von Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi beobachtet werden konnte, noch einmal kurz erwähnt werden. Ebenso sei kurz auf die hierher gehörige Literatur eingegangen.

Multiple knotenförmige Hautgeschwülste können von den verschiedenen präexistierenden Elementen der Haut ihren Ausgangspunkt nehmen. Für die makroskopische und klinische Beurteilung und Diagnose entstehen, wie die diesbezügliche Literatur lehrt, nicht selten größere Schwierigkeiten, als vielleicht vermutet werden kann. Namentlich kommt hier die als Haemangioendothelioma tuberosum multiplex und Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi bezeichnete Hauterkrankung, welche zu vielfacher Erörterung Veranlassung gegeben hat, in Betracht. Auch die sehr gründliche Arbeit Jarischs (1) hat keineswegs vollständige Aufklärung geliefert. Wie unsicher die Auffassung



des einzelnen Falles sein kann, wird aus der Tatsache offenbar, daß derselbe Fall aus derselben Klinik zweimal unter verschiedener Diagnose beschrieben worden ist (siehe die Arbeiten Guth und Dohi) (6, 7).

Die Zusammenstellung der diesbezüglichen Arbeiten ist bereits wiederholt gegeben worden; an dieser Stelle soll, wie bereits erwähnt, an der Hand der selbst beobachteten neuen Fälle eine kurze Übersicht gegeben werden. Die endgültige Beurteilung solcher multipler Hautgeschwülste wird nach übereinstimmendem Urteil aller nur durch die histologische Untersuchung ermittelt; die makroskopische Prüfung allein ist unzureichend, vermag im allgemeinen keine absolut sichere Grundlage zu bieten. Freilich möchten wir in dieser Beziehung doch eine Ausnahme hervorheben: in dem ersten unserer Fälle zeigten die nachher zu beschreibenden vielfachen Knoten der Haut durchweg eine auffallende rote Färbung. Eine solche kann nur durch eine entsprechende Blutgefäßentwicklung, durch eine Beteiligung des Blutgefäßapparates, bewirkt werden. Die makroskopische Beobachtung dieses Falles lehrt daher einwandfrei eine Beteiligung der Blutgefäße an diesen Neubildungen und verweist sie in die Gruppe der Angiome. Neubildungen, die nur aus Drüsen, z. B. Schweißdrüsen, bestehen, können wohl an einzelnen Stellen einmal gerötet sein, können aber unter keinen Umständen derart gleichmäßig rote Knoten liefern. Wenn in diesem unseren Fall nicht multiple Knoten vorhanden wären, sondern nur ein einziger und dieser vielleicht an der Stirn oder anderswo säße, würde niemand auch nur einen Augenblick zögern, ihn für eine Form des Angioms zu erklären. Die histologische Untersuchung der vom Lebenden entnommenen Objekte ist leider insofern stets ungenügend, als immer nur einige Knoten der Untersuchung unterworfen werden können; aus diesem Ergebnis wird auf die übrigen geschlossen.

Die für die histologische Beurteilung wesentlichen Gesichtspunkte dürfen eigentlich als bekannt vorausgesetzt werden und sind besonders in den Arbeiten von Jarisch (1), Juliusberg (13), Pick (14) u. a. ausführlich dargelegt und unter-



scheiden sich nicht wesentlich von der Beurteilung endothelialer Neubildungen an anderen Stellen des Körpers.

Der Bau im ganzen (Schläuche, Drüsen, Zellzüge, Zellformen, Mitosen, Kerne, Protoplasma), das Verhalten der Membrana propria, die Blutgefäße, degenerative oder sekretorische Zustände ergeben die wesentliche Grundlage; dazu kommt noch der Nachweis des Zusammenhanges der Neubildungen mit präexistierenden Teilen (z. B. Schweißdrüsen, Blutgefäßen) der Haut.

Fall 1.[1]) A. Sch., 43 Jahre alt. 17. März 1912. Großer, kräftiger gut genährter Mann, Gewicht 173 Pfund, Größe 177·5.

Der Vater des Patienten starb im Alter von 73 Jahren an Altersschwäche. Die Mutter, z. Zt. 73 Jahre alt, ist immer gesund gewesen und gegenwärtig noch sehr rüstig. Patient hat zwei Schwestern, die älter als er und gesund sind. Patient ist seit 1896 verheiratet, hat zwei Kinder im Alter von 14 und 9 Jahren. Er selber hat als Kind Masern durchgemacht und ist bisher niemals ernstlich krank gewesen.

Patient bemerkt seit $1^1/_2$ bis $1^3/_4$ Jahren einen Ausschlag, der zuerst auf dem Bauch und dann auf den Armen auftrat. Im Laufe eines halben Jahres hatte der Ausschlag eine große Verbreitung über den ganzen Körper angenommen; es finden sich zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengroße Effloreszenzen von roter bis braunroter Farbe. Durch Palpation und bei Betrachtung von der Seite läßt sich die knötchenartige Beschaffenheit derselben erkennen; bei Betrachtung von vorn erscheinen die Effloreszenzen im Niveau der Haut gelegen, ganz wenig glänzend, und zeigen eine deutliche Andeutung von Chagrinierung. Die Umgrenzung erscheint nahezu kreisrund, gegen die Umgebung sind die Effloreszenzen nicht scharf abgegrenzt. Die Farbe der größten Knötchen ist am stärksten zyanotisch-rot; auf Glasdruck erscheinen die Effloreszenzen bräunlichrot. Wenige größere Knötchen zeigen eine minimale Schuppenbildung; besonders auf dem Bauch finden sich reichlich weniger gefärbte, namentlich nur leicht gelbbräunlich, ganz wenig glänzende Stellen, die dem palpierenden Finger nur sehr geringe Induration zeigen.

Lokalisation.

Am stärksten befallen ist der Rumpf, verhältnismäßig wenige Knötchen zeigen sich auf der Streckseite der Arme. An den unteren Extremitäten ist die Streckseite der Oberschenkel am stärksten befallen. Die Glutäen sind ganz frei. Auf den Beugeseiten der Oberschenkel sind nur wenige Knötchen sichtbar, dagegen finden sich dieselben reichlich an den Kniekehlen, während die Vorderseite der Knie frei ist. Auf den

[1]) Dieser Fall sowie die beiden ersten Fälle von Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi wurden in der Dezembersitzung 1912 der Berliner dermatologischen Gesellschaft vorgestellt.



Unterschenkeln bestehen nur wenige Effloreszenzen, die an Zahl nach den Füßen zu stark abnehmen. Frei sind die Hände, sowie die Füße; am Kopf bestehen seit ungefähr einem Jahre auf der rechten Stirnseite vier kleine, sehr wenig erhabene Knötchen, von denen zwei dicht nebeneinander liegen. Auf der Brust und dem Rücken finden sich einige kleine Fibromata pendula, des weiteren stecknadelkopf- bis linsengroße Angiome auf der Brust und den Unterarmen.

Im Anfang der Affektion bestand starkes Jucken, besonders bei Wärme, das nach einem halben Jahr (angeblich durch homöopathische Behandlung) nachließ. Vor dreiviertel Jahren wog Patient noch 227 Pfund, er nahm wöchentlich ein Glühlichtbad, das jedesmal einen sehr starken Schweißausbruch hervorrief, und nahm dabei im Verlaufe eines halben Jahres ungefähr 50 Pfund ab. Patient führt die Erkrankung auf eine Durchsuchung von Kellerräumen zurück, bei der er viele alte Matratzen und vielen alten Unrat und Gerümpel angefaßt hat. Des weiteren gibt Patient an, daß er früher sehr viel im Freien gebadet habe.

Die inneren Organe, sowie der Blutbefund einschließlich der Wassermannschen Reaktion ergeben völlig normale Verhältnisse. Urin ohne Eiweiß und Zucker. Arsenbehandlung die in mehreren Kuren durchgeführt wurde, war anfangs ohne jeden Einfluß auf die Behandlung. In der letzten Zeit, Juli 1913, hat man den Eindruck, als ob die Knötchen im ganzen etwas kleiner geworden sind. An ihrer Peripherie zeigt sich vielfach eine etwas hellere Verfärbung.

Der mikroskopische Befund wurde an zwei Stücken erhoben, die an zwei verschiedenen Stellen des Rückens exzidiert waren. Die Färbung wurde vorgenommen mit Hämatoxylin, mit Hämatoxylin-Eosin, mit Lithioncarmin-Elastica (Weigert). Ferner wurde auf Plasmazellen mit polychromem Methylenblau nach Unna gefärbt.

Bei schwacher Vergrößerung (Fig. 1) finden sich in der Kutis, mehr in ihrem oberen Teile in mäßiger Menge Herde von teils länglicher, teils ovaler Form, die zum größten Teil mit Ausläufern versehen sind. Bei stärkerer Vergrößerung (Leitz Okular 1, Objektiv 6, Fig 2) sind in diesen Herden zweifellos Blutgefäße verschiedener Art zu sehen. Dieselben haben den Charakter teils von Kapillaren, teils kleinster Arterien und Venen und enthalten deutliche rote Blutkörperchen in größerer Anzahl.[1])

[1]) Das tiefdunkle Aussehen der Effloreszenzen dieses Falles läßt auch makroskopisch die Beziehung derselben zu Blutgefäßen deutlich erkennen. Des weiteren wird diese Verfärbung auch durch den Mangel jeder Zystenbildung mit einem hellen Inhalt erklärlich. Für eine nachträgliche Füllung von erweiterten Lymphdrüsen mit Blut ist nirgends ein Anhaltspunkt zu finden.



Der Kapillarraum ist sehr weit und läßt nur eine Wandschicht in Form schmaler, länglicher Kerne erkennen. Nach außen von der Wand schließt sich eine große Menge dicht gelagerter Kerne an. Diese Kerne sind teils länglich (Endothelien), teils rund (Lymphozyten). Die länglichen Kerne gleichen durchaus denen, welche die vorhin beschriebene Wandschicht des Gefäßes bilden.

Die erwähnten kleinen Arterien und Venen sind im Durchmesser bedeutend kleiner als der eben erwähnte beschriebene Kapillarraum.

An anderen Stellen enthält das Infiltrat reichlicher ovale, größere, blassere und kleinere intensiver gefärbte, dunklere Kerne (beides Endothelien).

Die Schweißdrüsen zeigen keine Veränderung und stehen in keinem Zusammenhang mit den vorher beschriebenen Herden. Auch das Epithel der Oberfläche ist gänzlich von diesen Herden getrennt, ebenso zeigen die Talgdrüsen normales Verhalten und stehen in keiner Verbindung mit den Herden, auch ist die Art sowohl der Schweiß- wie der Talgdrüsenauskleidung so außerordentlich von den Zellen der Infiltrate verschieden, daß keine Beziehung unter einander bestehen kann.

Das Stratum corneum ist im ganzen Schnitt etwas dick. Die Retezapfen sind etwas länger als normal. Die Färbung auf Plasma- und Mastzellen ergibt ein durchaus negatives Resultat.

In einzelnen Präparaten (Fig. 3) sind bei schwacher Vergrößerung umschriebene Prominenzen der Haut sichtbar, welche aus Epithel und veränderter Kutis bestehen. Die Prominenzen erheben sich über das übrige Niveau der Haut ungefähr um die vierfache Dicke des darüberliegenden Epithels. Die Erhebung ist rundlich (halbkuglig), das Epithel, ca. 5—6 Kernlagen stark ist deutlich dünner als das der Umgebung, welches ca. 10—12 Kernlagen zeigt. Die Anordnung der Epithelschichten läßt keine Besonderheit erkennen. Von der Mitte der Erhebung zieht ein Epithelzapfen bis in die Tiefe hinab, welcher eine kurze Strecke weit verfolgt werden kann (es dürfte sich wohl um ein nicht vollkommen getroffenes Haar handeln). In unmittelbarer Umgebung des Epithelzapfens (*a*) liegen Anhäufungen von Kernen herdweise, die zum Teil deutliche Längsanordnung,



zum Teil auch Verästelungen zeigen (*b*), so daß sie offenbar Gefäßwandungen angehören. Die Kerne sind zum Teil länglich oval und blasser, zum Teil mehr rundlich kleiner und intensiver gefärbt. Es dürfte sich hierbei um eine Gefäßendothelwucherung handeln, welche vielleicht das Anfangsstadium der größeren Herde darstellt.

Auch könnte aus dieser Stelle der Schluß gezogen werden, daß bisweilen der Beginn der Herde in unmittelbarer Umgebung von Haaren gelegen ist.

Die elastischen Fasern (*c*) sind in ihrer feineren Verästelung bis an das Epithel überall verfolgbar und zeigen nirgends körnigen Zerfall oder sonstige Veränderungen. Auch in dem eben beschriebenen Herde ist an den elastischen Fasern eine Abweichung von der Norm nicht zu bemerken.

An verschiedenen makroskopisch anscheinend normalen Stellen ergibt die mikroskopische Untersuchung gleichfalls die Veränderungen, welche als geringe Grade der Erkrankung angesehen werden können.

Zur Würdigung dieses Falles sollen die bisher in der Literatur beschriebenen, hierher gehörigen Fälle einer kurzen Kritik unterzogen werden:

Der von Jarisch (1) beschriebene Fall, der ein 17jähriges junges Mädchen betrifft, dessen Erkrankung vor zehn Jahren aufgetreten war, unterscheidet sich von unserem Fall in seinem Aussehen deutlich. Es handelt sich um leicht glänzende, zum Teil durchscheinende Knötchen von leicht gelblicher oder gelblich weißer Färbung. Die Knötchen traten ganz allmählich auf dem Sternum sowie am Halse auf, und erst nach zirka 8jährigem Bestehen zeigten sich Effloreszenzen auf den Augenlidern. In unserem Falle bildete sich das ganze Leiden in sehr starker Ausbreitung in wesentlich kürzerer Zeit aus (ungefähr $1/2$ Jahr), hat fast den ganzen Rumpf, sowie die Extremitäten befallen und bisher die Augenlider verschont. Auch in der Farbe der Effloreszenzen unterscheidet sich Jarischs Fall von dem unserigen: bei Jarisch gelb oder gelblichweiß wie bei einem Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi, in unserem Falle dunkelrot bis braunrot, also ein der Farbe nach deutlich verschiedenes Aussehen der Affektion, und dennoch derselbe mikroskopische Befund.

In Elschnigs Fall (2), der mikroskopisch einwandfrei als ein Hämangioendotheliom aufgefaßt werden muß, zeigt sich unserm Falle gegenüber makroskopisch auch ein bedeutender Unterschied sowohl bezüglich der Lokalisation als des Aussehens und der Größe der Knötchen.

Dieselben finden sich an den unteren Augenlidern, im Gesicht und am Halse. Sie sind hellgelb, flach, klein, sandkorn- bis stecknadelkopfgroß.

Der von Wolter (3) in seiner ausführlichen Arbeit mikroskopisch als Haemangioendothelioma tuberosum multiplex verifizierte Fall zeigt objektiv fast denselben Befund wie der unsrige, nur ist die Farbe der Effloreszenzen in Wolters Fall etwas heller, auch sind bei unserem Patienten die Effloreszenzen noch zahlreicher.

Die beiden von Neumann (4) als Syringozystom beschriebenen Fälle, die als Affektion der Ausführungsgänge der Schweißdrüsen angesprochen werden, haben makroskopisch eine gewiße Ähnlichkeit mit unserem Fall. Bei der ersten Patientin Neumanns bestand das Leiden seit Kindheit. Seit dem 18. Lebensjahre trat eine Vermehrung der Effloreszenzen auf, während einzelne sich zurückbildeten. Befallen war die vordere Rumpffläche, die Schultergegend, sowie als letztbefallene Partie die Beugeseite des rechten Oberarms. Außerdem waren an den unteren Augenlidern kleine gelbrötliche Knötchen aufgetreten. Die Farbe der einzelnen Effloreszenzen war zum Teil rosenrot, hellbraun, zum Teil gelb, zum Teil lividrot, zum Teil rotbraun. Diese letzteren Farbentöne haben Ähnlichkeit mit denen unseres Falles. In dem zweiten, ein 24jähriges Mädchen betreffenden Falle Neumanns, in dem das Leiden seit dem ersten Lebensjahre bestand und allmählich zugenommen hatte und in dem die vordern und seitliche Rumpf- sowie Schultergegend befallen war, hatte die Farbe der Effloreszenzen teilweise eine Ähnlichkeit mit der unseres Falles insofern, als einige erkrankte Partien mattbraun erschienen, während andere stark- zum Teil hellrot erschienen. Daß diese beiden Fälle zu den Hämangioendotheliomen zu zählen sind, ist nach der Schilderung des Aussehens kaum zweifelhaft. Auch scheint der von Neumann erhobene anatomische Befund und die Abbildung mehr dafür zu sprechen, daß die Neubildung von den Blutgefäßen ausgegangen, als daß seine Anschauung (Affektion der Ausführungsgänge der Schweißdrüsen) richtig ist. Diese unsere Anschauung wird auch von Wolters (5) geteilt. Jedenfalls muß die Tatsache festgestellt werden, daß nach dem äußeren Anblick eine ziemlich ausgeprägte Ähnlichkeit mit unserem Falle besteht.

Bei Guths (6) erster Patientin, einem 25jährigen Mädchen, hatte sich das Leiden im Verlauf eines Jahres allmählich ausgebildet. Auf der Brust finden sich, unregelmäßig verteilt, stecknadelkopf-, hirsekorn- bis linsengroße Knötchen von mattroter, gelblicher bis leicht rotbrauner Farbe; sie sind vornehmlich am oberen Teil der Brust und in der Sternalgegend, den Mammae lokalisiert. Der übrige Körper ist frei. Im Gegensatz zur ersten Patientin war bei der zweiten, einem 31jährigen Mädchen, die Erkrankung bereits im siebenten Lebensjahre im Anschluß an Masern aufgetreten. Es war fast der größte Teil des Körpers befallen. Die Knötchen sind hirsekorn- bis linsengroß, zum größten Teil von gelblich brauner Farbe, einzelne sind hautfarben oder blaßbraun.

Der erste Fall ist insofern mit dem unsrigen in Analogie zu setzen,

als auch das Leiden erst verhältnismäßig kurze Zeit bestand und die Farbe der Effloreszenzen mit denjenigen unseres Patienten Ähnlichkeit besaß. Im Laufe der Jahre nahmen die Knötchen an Anzahl zu, wie aus den Angaben Dohis (7) erhellt, der den Fall sechs Jahre später noch einmal bearbeitete und zu einer anderen Deutung des histologischen Befundes kam, wie bereits angedeutet wurde. Der zweite Fall Guths macht nach der Schilderung eher den Eindruck eines Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi.

Die von Gassmann (8) mitgeteilten Fälle differieren ihrem Aussehen nach so sehr von dem unsrigen, daß sie als zu den Hämangioendotheliomen gehörig nicht gerechnet werden dürfen.

Der von Alexander (9) kurz beschriebene Fall zeigt ein Krankheitsbild, das dem unseres Patienten fast völlig entspricht mit dem geringen Unterschiede, daß bei Alexanders Kranken das Leiden eine geringere Ausdehnung aufweist. Die Affektion, die bei einem 42jährigen Manne vor drei Jahren aufgetreten war, hatte in Form von hirsekorngroßen und etwas größeren, deutlich erhabenen, Knötchen von auffallend brauner Farbe das Abdomen befallen, während Brust und Oberarme frei waren. Nach der histologischen Untersuchung mußte angenommen werden, daß die Erkrankung nicht von den Schweißdrüsen-Ausführungsgängen ihren Ursprung genommen, daß sie vielmehr ein Hämangioendotheliom darstellt.

Den von v. Waldheim (10) als „Haemangioendothelioma cutis papulosum" beschriebenen Fall glauben wir nach der Schilderung des Krankheitsbildes wie auch nach dem mikroskopischen Befund als ein Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi ansprechen zu dürfen. Gegen die Anschauung von Waldheims, daß man das Haemangioendothelioma tuberosum multiplex und das Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi für identische Prozesse halten müsse, muß nach unserer Meinung entschieden Protest erhoben werden; die Begründung hierfür ist in der folgenden Besprechung der Fälle gegeben.

Die von Winkler (11) mitgeteilten Fälle dürfen nicht zu den Hämangioendotheliomen gerechnet werden. Die Größe und Farbe der Knötchen in dem ersten Fall entspricht keineswegs denjenigen unseres Falles und in den übrigen vier Fällen war das Leiden ausschließlich auf die unteren Augenlider lokalisiert. Außerdem war der Farbenton ein durchaus anderer als der der Effloreszenzen in unserem Falle.

Bei den von Czillag (12) mitgeteilten sechs Fällen fallen fünf von vornherein von der Betrachtung aus, da sich Effloreszenzen ausschließlich auf den Augenlidern zeigten, während bei dem restierenden sechsten Falle das Leiden außer auf den Augenlidern, auch auf der Brust lokalisiert war. Hier finden sich „von der Höhe des Schlüsselbeines bis zur Magengrube dicht gelagerte, am dichtesten über den Brüsten, kleine stecknadelkopf- bis hanfkorngroße, im Niveau der Haut sitzende oder nur sehr wenig hervorragende flache rundliche Gebilde von blaßgelblicher oder ins gelblich rötliche spielender Farbe, welche nicht ineinander-



fließen". Dieser Fall ist mit dem unsrigen nicht zu vergleichen, da erstens die Farbe der Knötchen nicht der unseres Patienten entspricht und auch die Größe der Neubildungen trotz 6jährigen Bestandes des Leidens wesentlich kleiner ist als in unserem Falle.

Auf die Arbeit Dohis (7) an dieser Stelle einzugehen erübrigt. Der mikroskopische Befund wurde bereits oben erörtert, während der Fall mit dem von Guth (6) mitgeteilten identisch ist und nach der makroskopischen Betrachtung bereits oben als Hämangioendotheliom gedeutet wurde.

Der mikroskopische Befund unseres Falles I erwies sich an allen untersuchten Stellen als durchaus einheitlich. Überall fanden sich in den oberen Teilen der Kutis jene beschriebenen Zellzüge, teils einfach, teils dichotomisch oder geweihartig verzweigt, einer besonderen Membran entbehrend, hauptsächlich aus länglichen Zellen mit ovalen Kernen bestehend. In diesen Zellzügen ist an verschiedenen Stellen ein Lumen deutlich erkennbar, welches rote Blutkörperchen enthält. Irgend eine Beziehung der Zellzüge zu drüsigen Gebilden der Haut konnte nicht ermittelt werden. Das gleichmäßige makroskopische Verhalten der Knoten, die einheitliche mikroskopische Beschaffenheit, das offenbare Fehlen jeglicher drüsenähnlicher Anordnung und einer Membran, die verzweigte Form der Zellzüge, das an einzelnen Orten sicher festzustellende Lumen (mit blutigem Inhalt), die morphologische Übereinstimmung der Zellen mit Gefäßendothelien lassen die Neubildung mit Sicherheit als Hämangioendotheliom ansprechen. Um einfache Angiome, d. h. um einfache Neubildung von Gefäßräumen, handelt es sich nicht, es sind bei weitem mehr Endothelien vorhanden, als zu solch einer einfachen Neubildung von Bluträumen unbedingt erforderlich wäre. Die reichliche Wucherung der Endothelien besitzt einen mehr selbständigen, geschwulstähnlichen Charakter, so daß die Bezeichnung Hämangioendotheliom wohl gerechtfertigt sein dürfte.

Daß in diesen Geschwulstknoten besondere regressive Veränderungen, z. B. Hyalin, nicht gefunden wurden, hat nichts Auffallendes an sich. Die Endotheliome der einzelnen Teile des Körpers zeigen eine sehr verschiedene Neigung zu degenerativen Veränderungen.

Die wohl von allen Autoren als Endotheliome anerkannten Geschwülste der Dura mater sind z. B. bald mit viel, bald mit

wenig Hyalin durchsetzt. Da in den Endotheliomen konzentrisch gelagerte Zellen hyalin degenerieren (z. B. Psammosarkom), so können hyaline Massen, von Zellen eingeschlossen, sichtbar sein. Davon war in dem vorliegenden Fall nichts nachzuweisen. Dieses Fehlen kann jedoch natürlich die Diagnose nicht ausschlaggebend beeinflussen. Die Diagnose einer solchen Geschwulst wird nicht an den degenerierten, sondern an den lebenden Stellen ermittelt.

An vielen makroskopisch unveränderten Stellen zeigten sich bereits mikroskopisch die Anfänge der Veränderungen. Auch diese erwiesen sich als endotheliale Wucherungen. Auch hier war nirgends ein Zusammenhang derselben mit drüsigen Gebilden der Haut nachzuweisen.

Wenden wir uns jetzt zu den Fällen von Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi.

Fall II. Fräulein E. F., 40 Jahre alt, hatte als Kind einen Ausschlag auf dem Gesicht und dem behaarten Kopf. Sie machte außerdem in ihrer Kindheit Masern und Scharlach durch, war sonst immer gesund. Im Alter von 20 Jahren Partus, das Kind starb nach 3 Tagen. Menses traten im Alter von 18 Jahren auf, sind stets regelmäßig. Vor ca. 17 bis 18 Jahren trat der gleich zu beschreibende Ausschlag auf. Vor 2 Jahren hatte Patientin ein geringes Ekzem des Gesichts, das unter Salbenbehandlung in kurzer Zeit schwand. Die Geschwister sind gesund. Ihre Zwillingsschwester E. J. hat dasselbe Hautleiden wie sie. Der Vater ist an einem Magenkrebs, die Mutter an einem anderen Magenleiden gestorben.

Status praesens 25./VI. 1912: Patientin ist klein, sehr mager. Hautfarbe leicht dunkel, im Gesicht und an den Vorderarmen Epheliden, Schleimhäute sind gut gefärbt. An der Brust, hauptsächlich in der Gegend der Mammae und unterhalb derselben, ganz wenig am Sternum, zahlreich am Hals, ober- und unterhalb der Klavikulae, befinden sich gelblich-bräunliche Effloreszenzen, die linsen- bis erbsengroß, leicht erhaben sind. Auf der Beugeseite beider Unterarme bestehen wenige Effloreszenzen, auf der Innenseite des rechten oberen Augenlides eine Effloreszenz. Bei seitlicher Beleuchtung zeigen sie einen rötlichen Schein und geringen Glanz. Der übrige Körper, Rücken, Bauch sind frei. Die Effloreszenzen sind zum Teil isoliert, zum Teil konfluierend, nicht scharf von der benachbarten Haut abgegrenzt. Es hat niemals Jucken oder Brennen bestanden. Einige Effloreszenzen wurden elektrolytisch zerstört, doch wurde von der Fortsetzung des Verfahrens wegen der zu großen Anzahl der Knötchen Abstand genommen.

Die Patientin wurde von einem von uns (Saalfeld) in der Sitzung der Berliner dermatologischen Gesellschaft vom 5. Dezember 1901[1])

[1]) Dermatologische Zeitschrift. Bd. IX. 1902, p. 219.



vorgestellt. Während die Patientin damals angab, daß das Leiden seit ungefähr $^3/_4$ Jahren bestehe, machte sie jetzt die bestimmte Angabe, daß es, als sie im Anfang der 20er Jahre sich befand, bereits aufgetreten sei.

Fall III. Frau E. J., 40 Jahre alt, ist die Zwillingsschwester der vorigen Patientin. Aus der Anamnese ist nur zu erwähnen, daß Patientin als Kind Masern gehabt hat, daß sie an einem chronischen Schnupfen leidet, sonst sei sie immer gesund gewesen. Von 4 Kindern, die sie geboren hat, sind 3 gestorben. Patientin ist mittelgroß, mäßig gut genährt, fühlt sich sonst wohl. Haut und Schleimhäute sind blaß. Der Ausschlag ist ungefähr vor 17 bis 18 Jahren aufgetreten.

Status praesens 25./VI. 1912: Am Hals und Brust, vereinzelt auch an den Vorderarmen, befinden sich gelblich-bräunliche, einzelne ins rötliche übergehende stecknadelkopf- bis linsen- bis erbsengroße Effloreszenzen, die stellenweise konfluieren. Am Hals vorne sind einzelne Knötchen zu einer Lichen ähnlichen Plaque gruppiert. Bei seitlicher Beleuchtung zeigen die Effloreszenzen einen leichten Glanz. Die Effloreszenzen sind sämtlich leicht erhaben. Der übrige Körper, Bauch, Rücken sowie die unteren Extremitäten sind frei. Im unteren Teil beider unterer Augenlider finden sich einige kleinere Effloreszenzen, sonst ist das Gesicht frei.

Irgendwelche subjektiven Beschwerden hat die Affektion ebenso wie bei der Schwester nicht gemacht. Am Rücken zeigen sich einige kleine Naevi pigmentosi und seborrhoische Warzen.

Die Affektion ist bei dieser Patientin stärker ausgeprägt als bei der Schwester. Die Knötchen sind im ganzen zahlreicher — besonders auf der vorderen Halspartie sind sie in großer Menge vorhanden — außerdem erscheinen sie infolge einer etwas stärkeren Verfärbung sehr prononziert.

Fall IV. Frau J. H., $25^1/_2$ Jahre alt, 15./VII. 1913. Patientin hat als Kind Masern durchgemacht, litt im Alter von 6—7 Jahren im Winter an Frost der Finger, der im Sommer schwand, um im Winter wiederzukehren. Im Alter von 14 Jahren wurde dieses Leiden für Raynaudsche Krankheit erklärt, welche ebenso wie der ursprüngliche Frost im Sommer schwand. Innerhalb der letzten 5 Jahre nahm die Erkrankung der Hände allmählich ab und ist seit 1 Jahre überhaupt nicht mehr aufgetreten. Das Leiden zeigte sich niemals an den Füßen. Patientin hat immer kalte Hände und Füße. Die Eltern der Patientin leben, sind 56 und 57 Jahre alt, sind ebenso wie 6 Geschwister der Patientin gesund. Patientin ist 5 Jahre verheiratet, hat zwei gesunde Kinder im Alter von $3^1/_2$ Jahren und 8 Wochen, 5 Aborte. Patientin hat seit ca. 5 Jahren im Anschluß an die erste Gravidität eine Mitralinsuffizienz. Vor 5 Jahren begannen sich auf dem oberen Teil der Brust kleine Erhabenheiten von gelblicher Farbe zu zeigen, die in geringem Maße auch den übrigen Teil der Brust sowie den oberen Teil des Abdomen befielen und sich in letzter Zeit nach dem letzten Partus vermehrten und stark hervortraten Die Affektion juckte niemals.



Status praesens: Im oberen Teil der Brust, ober- und unterhalb der Klavikulae finden sich zahlreiche, auf der übrigen Brust sowie auf dem Abdomen vereinzelt, stecknadelkopf- bis knapp linsengroße, weißgelbliche, etwas erhabene Effloreszenzen; besonders stark ist die Gegend des Jugulum befallen. Die Affektion schließt in der oberen Klavikulargegend genau mit der vorderen Partie des Thorax ab, ohne auf den Rücken überzugehen. Außer der Mitralinsuffizienz ist bei der mittelgroßen, im übrigen gut genährten Frau keine Veränderung innerer Organe nachweisbar. Urin ohne Eiweiß und Zucker.

Wenn ich bisher in diesem Falle ebenso wenig wie im vorigen nicht Gelegenheit hatte, eine mikroskopische Untersuchung auszuführen, so glaube ich mit größter Wahrscheinlichkeit, soweit dies ohne anatomische Untersuchung eben möglich ist, die Diagnose auf Lymphangioendothelioma tuberosum multiplex stellen zu dürfen.

Die mikroskopische Untersuchung einer von der linken Brustgegend der ersten Patientin exzidierten Stelle ergab (bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung) folgendes Resultat:

Im Gebiet der Knoten finden sich teils einfach, teils dichotomisch verlaufende Zellzüge. Die diese zusammensetzenden Zellen sind länglich, mit länglichen, entweder deutlich ovalen oder etwas schmäleren Kernen. Eine Membrana propria haben diese Zellen nicht, sie grenzen unmittelbar an das umgebende Gewebe der Kutis an. An verschiedenen Stellen ihres Verlaufes sind diese Zellzüge breiter, zeigen in ihrem Inneren Hohlräume (Zysten). Der Übergang der Zellzüge in die Zysten ist einwandsfrei an zahlreichen Orten zu sehen. Bisweilen sind die Züge geradezu rosenkranzartig beschaffen, so daß der einzelne Zug mehrere Zysten hintereinander zeigt. Der Inhalt der Zysten ist eine wenig gefärbte, fädige, körnige, offenbar geronnene eiweißartige Masse (Serum, Lymphe, kein Kolloid, kein Schleim). Ein Zusammenhang der beschriebenen Zellzüge mit der Oberfläche und dem oberflächlichen Epithel, mit Haaren oder Drüsen liegt nirgends vor. Vereinzelt findet sich um die Züge herum kleinzellige Infiltration (Lymphozyten).

Aus dem mitgeteilten Befund ist ersichtlich, daß keine Tatsache gegeben ist, die es rechtfertigt, die beschriebene Neubildung für eine drüsige zu erklären. Weder besteht ein Zusammenhang mit Drüsen, noch ist vor allem die Struktur derart, daß überhaupt daran gedacht werden kann. Die Züge gleichen völlig Endothelzügen, Endothelwucherungen, wie sie



sich auch an anderen Stellen des Körpers finden. Da nirgends eine Beziehung zu Blutgefäßen besteht (im Gegensatz zu Fall 1), da die Anordnung den Lymphspalten und Lymphgefäßen der Haut durchaus entspricht, da ferner an einzelnen Stellen auch Lymphe ähnlicher Inhalt nachzuweisen, ergibt sich mit Notwendigkeit die Neubildung als ein Lymphangioendotheliom zu bezeichnen. Es handelt sich nicht nur um eine einfache Neubildung und Erweiterung von Lymphgefäßen mit der dazu eben nötigen Neubildung von Endothelien (Lymphangiom); die Wucherung der Endothelien ist viel reichlicher, hat den Charakter selbständiger Geschwulstbildung, so daß der Name eine Beziehung darauf enthalten muß.

Zum Vergleich zwischen einem Lymphangioendothelioma tuberosum multiplex (= Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi) und der Geschwulstform, welche nach unserer Meinung als Lymphangiom zu bezeichnen ist, sei die Abbildung eines Falles von Lymphangioma circumscriptum hinzugefügt (Fig. 6). Bei letzterem finden sich im oberen Teile der Cutis zystisch erweiterte Hohlräume mit Endothelauskleidung und einem Inhalt von geronnener Masse (Lymphe). Besondere Endothelwucherungen sind nicht vorhanden, und das Bild zeigt in diesen Fällen immer einen spongiös-zystischen Charakter.

Fassen wir noch einmal die Hauptpunkte unserer Auseinandersetzungen zusammen, so ergibt sich folgendes:

Bezüglich des makroskopischen Befundes ist zu sagen, daß dem Haemangioendothelioma tuberosum multiplex und dem Lymphangioendothelioma tuberosum multiplex (= Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi) gemeinsam die Multiplizität der Knoten ist, ferner der Mangel an subjektiven Beschwerden.

Der Unterschied beider Geschwulstarten ist vor allem durch die Farbe gegeben. Der große Gehalt an Blutgefäßen beim Haemangioendothelioma tuberosum multiplex zeigt naturgemäß eine sehr rote resp. rotbraune resp. zyanotisch-rote Färbung, beim Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi ist der Inhalt der Hohlräume farblos resp. wenig grau durchscheinend, das ergibt für die makroskopische Betrachtung im



allgemeinen eine grauweiße Färbung. Die auch in der normalen Haut vorhandenen Blutgefäße können dieser Färbung ein leichtes Rosarot hinzufügen.

Der mikroskopische Befund zeigt als gemeinsamen Bestandteil bei beiden Geschwulstarten die sehr charakteristische Wucherung der Endothelien, welche teils völlige Stränge, teils Kanäle, teils zystische Räume bilden.

Die Unterscheidung der beiden Geschwulstarten ist durch den Inhalt der Hohlräume bedingt: beim Haemangioendothelioma tuberosum multiplex Blut, beim Lymphangioendothelioma tuberosum multiplex Lymphe. Als Ausgangspunkt des Hämangioendothelioms sind die Blutkapillaren im oberen Teil der Kutis, als Ausgangspunkt des Lymphangioendothelioms sind die Lymphspalten und die Lymphkapillaren im oberen Teil der Kutis zu betrachten.

Aus den mitgeteilten Fällen und ihrer mikroskopischen Beschreibung geht unzweifelhaft hervor, daß unter den diesbezüglichen Neubildungen der Haut ebenso wie an anderen Stellen des Körpers, so auch hier folgende zwei Haupttypen zu unterscheiden sind *a*) Hämangiom, *b*) Lymphangiom.

Falls in einem dieser beiden Fälle die Wucherung der Endothelien reichlicher und selbständiger wird, so ist dies durch die Bezeichnung Angioendotheliom auszudrücken: *a*) Hämangioendotheliom, *b*) Lymphangioendotheliom.

Der Name „Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi" ist unter Berücksichtigung der geschilderten anatomischen Verhältnisse aufzugeben und zu ersetzen durch die dem mikroskopischen Befunde entsprechende Bezeichnung Lymphangioendothelioma tuberosum multiplex.

Eine sichere Entscheidung bei diesen Geschwülsten kann nur durch eine mikroskopische Untersuchung herbeigeführt werden.



Literatur.

1. Jarisch. Zur Lehre von den Hautgeschwülsten. Arch. f. Derm. u. Syph. 1894. Bd XXIV. p. 163 ff. — 2. Elschnig. Demonstration eines Falles von Haemangioendothelioma tuberosum multiplex. Verhandlungen der Deutschen derm. Ges. V. Kongr. Graz. 1896. p. 91. — 3. Wolters. Haemangioendothelioma tuberosum multiplex und Haemangiosarcoma cutis. Arch. f. Derm. u. Syph. 1900. Bd. LIII. p. 269 ff. — 4. Neumann. Das Syringozystom. Arch. f. Dermatologie u. Syph. Bd. LIV. p. 1 ff. — 5. Wolters Epithelioma adenoides cysticum. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. LVI. p. 216. — 6. Guth. Über Haemangioendothelioma tuberosum multiplex. Festschrift zu Ehren von Moriz Kaposi. Arch. f. Dermat. u. Syph. Ergänzungsband. 1900. p. 599 ff. — 7. Dohi, Sh. Über Syringom (sogenanntes Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi). Archiv für Dermat. u. Syph. 1907. Bd. LXXXVIII. p. 63 ff. — 8. Gassmann. Fünf Fälle von Naevi cystepitheliomatosi disseminati. Arch. f. Derm. u. Syph. 1901. Bd. LVIII. p. 177 ff. — 9. Alexander. Lymphangioma (Haemangioendothelioma) tuberosum multiplex. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1902. Bd. LX. p. 140. — 10. F. v. Waldheim. Haemangioendothelioma cutis papulosum. Archiv f. Dermatologie u. Syph. 1902. Bd. LX. p. 225 ff. — 11. Winkler. Beiträge zur Kenntnis der benignen Tumoren der Haut (Naevi cystepitheliomatosi [Syringome] und multiple symmetrische Gesichtsnaevi). Arch. f. Dermatologie u. Syph. 1903. Bd. LXVII. p. 1 ff. — 12. Czillag. Über das Syringom. Archiv f. Dermatologie u. Syph. 1904. Bd. LXXII. p. 175 ff. — 13. Juliusberg. Lymphangio-Endothelioma cutis abdominis. Ein Beitrag zur Kenntnis der Endotheliome der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1908. Bd. LXXXVIII. p. 77 ff. (Literatur.) — 14. Pick. Über Hidradenoma und Adenoma hidradenoides. Aus dem path.-anatomischen Laboratorium der L. & Th. Landauschen Klinik. Berlin. Virchows Archiv. 1904. Bd. CLXXV. p. 312. — 15. Pollizer. Lymphangioma circumscriptum. The Journ. of cutan. dis. incl. syph. XXIV. 11. 1906. Ref. Arch. f. Dermatol. u Syph. 1907. Bd. LXXXVIII. p. 419. — 16. Francesco, Florenz, Klinik Pellizari. „Emangioendothelioma multiplo della cute con alterasioni multiple dello scholetro". „Lo Sperimentale." 1907. 5. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1908. Bd. XCI. p. 431. — 17. Rothe. Über Syringome. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1911. Bd. CVIII. p. 457 ff. (Literatur.)



Erklärung der Abbildungen auf Taf. I – III.

Fig. 1—3 stammen von dem Haemangioendothelioma tuberosum multiplex.

Fig. 1. Leitz Okular 0. Objektiv 3. Hämatoxylinfärbung. Der Schnitt stammt von einem Hautknoten des Rückens.

a) Im oberen Teil der Kutis befinden sich zahlreiche gewucherte Endothelien in Strängen angeordnet, zum Teil geweihartig verzweigt.

a_1) Bluträume mit Endothelwucherung.

b) Normale Schweißdrüsen.

c) Normale Talgdrüsen und glatte Muskeln aus der Nachbarschaft.

Fig. 2. Vergrößerung von a_1 oben Leitz Okular 1, Obj. 6. Zwischen den beiden kapillären Bluträumen *a* liegen bei *b* zwei kleine Arterien. Bei *c* Endothelkerne.

Fig. 3. Leitz Okular 3, Objektiv 3, Lithionkarmin-Elastika-Färbung. Die Figur zeigt die beginnende Geschwulstentwicklung um ein Haar *a*, außerdem bei *b* gewucherte Endothelien in teilweise verzweigten Zügen, *c*) elastische Fasern.

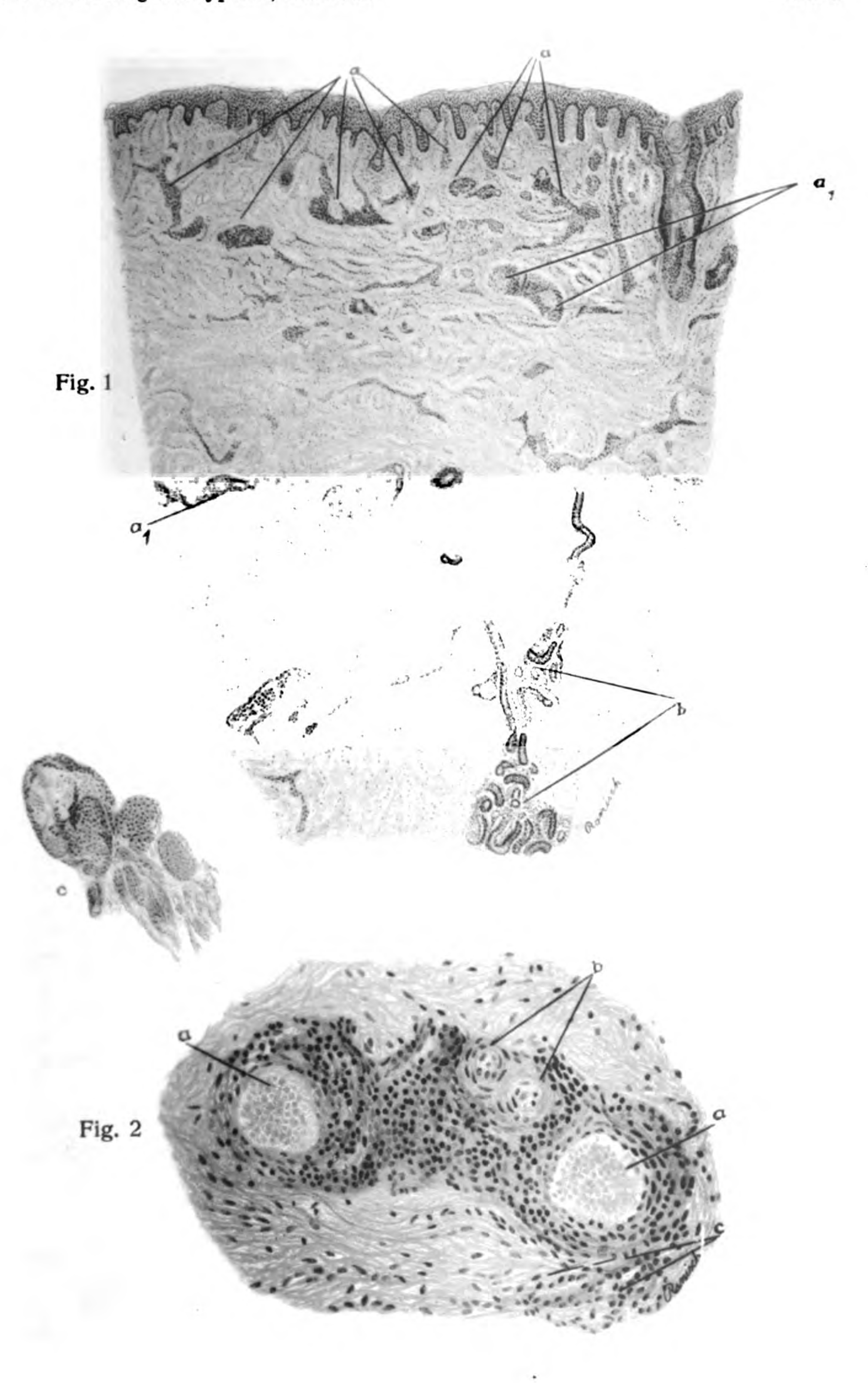
Fig. 4 und 5 stammen von dem Lymphangioendothelioma tuberosum multiplex (Fall II, E. F.) und stellen Schnitte durch einen Knoten der Brusthaut dar und zwar zwei verschiedene Stellen desselben Knotens. Hämatoxylinfärbung. Leitz Okular 3, Objektiv 3.

Im oberen Teil der Kutis finden sich zahlreiche Endothelzüge, z. T. verzweigt, ohne Lumen (*a*). Kleinere und größere Zysten (*b*), welche teils leer sind, teils eine fädigkörnige Masse enthalten (besonders in Fig. 5 im oberen Teil).

Fig. 6 stammt von einem Lymphangioma circumscriptum. Färbung Orcein-Pikrinsäure, Leitz Okular 3, Objektiv 3. Im oberen Teil der Kutis finden sich zahlreiche Zysten, teilweise mit körnig-fädigem Inhalt gefüllt (Lymphe), nirgends Endothelwucherungen.

Eingelaufen am 20. November 1913.





Oestreich und **Saalfeld**: Haemangio- und Lymphangioendothelioma.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

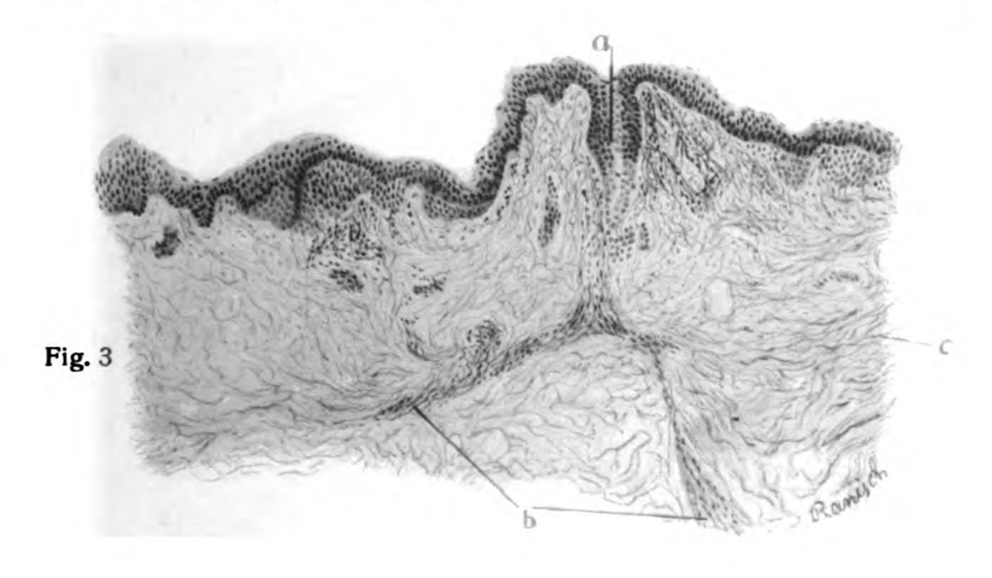
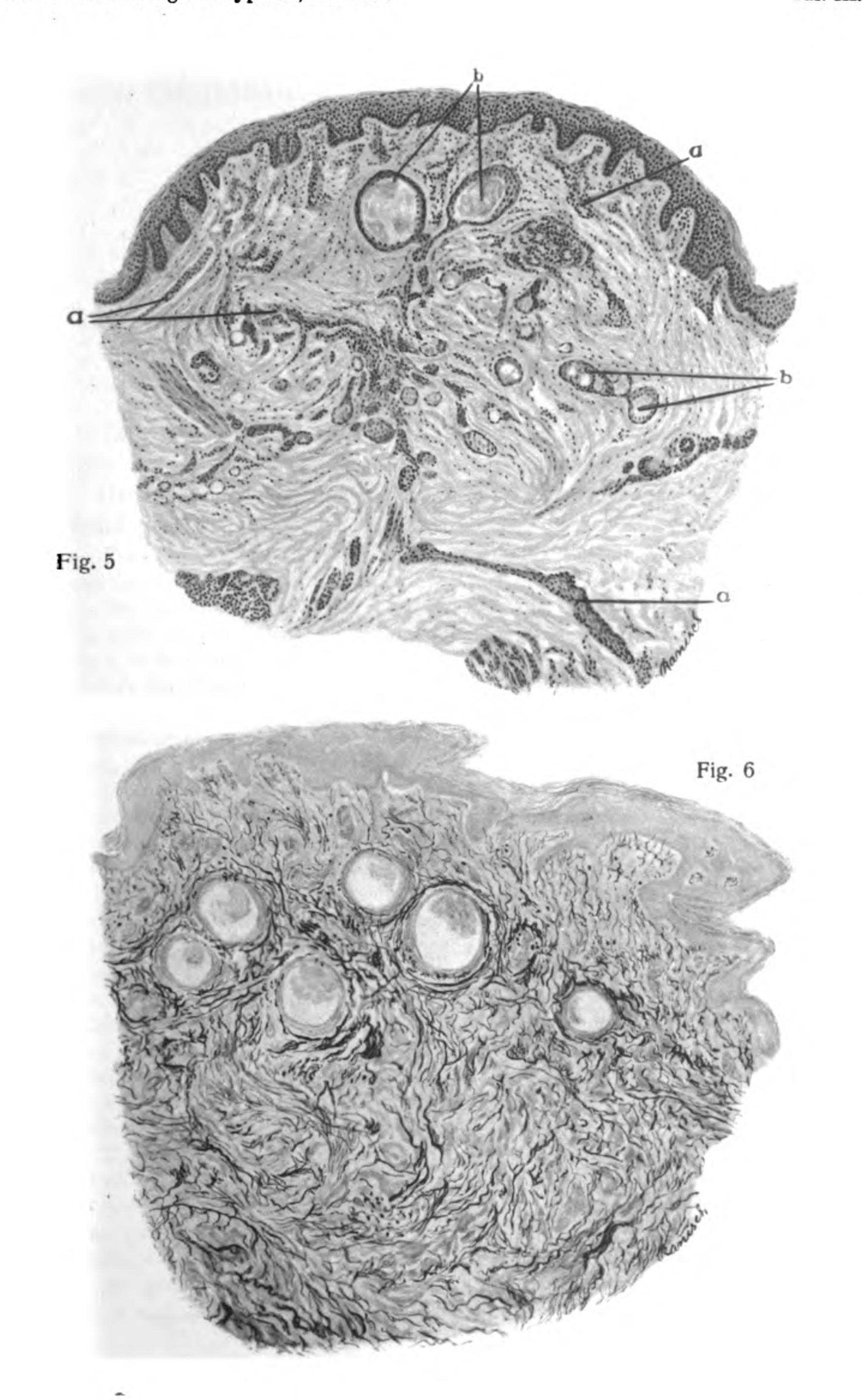


Fig. 3

Fig. 4

Oestreich und Saalfeld: Haemangio- und Lymphangioendothelioma.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien



Oestreich und Saalfeld: Haemangio- und Lymphangioendothelioma.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Aus der dermatologischen Abteilung des St. Lazarus-Hospitals in Warschau.

Über die Leukämie der Haut.

Von Dr. **Robert Bernhardt**, Primararzt der Abteilung.

(Hiezu Taf. IV.)

Im Laufe der letzten Jahre hatte ich Gelegenheit auf meiner Abteilung einige Fälle von leukämischen Veränderungen der Haut zu beobachten, deren Beschreibung ich nachstehend gebe.

Frau Alexandra K., pensioniert, 57 Jahre alt, wurde in meine Abteilung am 11. Juli 1907 aufgenommen.

Die Familienanamnese ergab nichts Besonderes. Die Kranke hat vor einigen Jahren eine Lungenentzündung durchgemacht und hustet seitdem fortwährend. Vor 6 Jahren entstand auf ihren beiden Armen und unter den Knien eine Art roter schmerzhafter „Beulen", die jedoch unter Umschlägen innerhalb einiger Tage verschwanden. Die Kranke gab an, daß sie sich vor der Lungenentzündung stets einer guten Gesundheit erfreute. Die Menstruation war regelmäßig bis zum 48. Lebensjahre.

Das gegenwärtige Leiden fing vor $2^1/_2$ Jahren an und zwar mit einer Rötung der Kopfhaut unter Schuppenbildung, die mit einem so großen Haarschwund verbunden war, daß die Haare innerhalb 6 Wochen vollständig ausfielen und bis jetzt nicht wieder gewachsen sind. Einige Zeit nachher bekam sie auf beiden Füßen heftiges Jucken bei einer scheinbar ganz unveränderten Haut. Später entstanden auf dem Gesichte rote schuppende und juckende Flecke, die sich langsam vergrößerten und zuletzt miteinander verschmolzen. Mit der Zeit zeigten sich derartige Flecke unter sehr starkem Jucken auch auf der Haut des Rumpfes und der Extremitäten. Während der Entwicklung dieser Flecke hatte die Kranke manchmal Frösteln und Erstarren der oberen und unteren Extremitäten.

Am Tage des Eintritts der Patientin auf die Abteilung wurde folgender Status notiert:

Die ganze Hautoberfläche ist verändert — wörtlich vom Kopf bis zum Fuß. Die Haut ist kirschrot verfärbt, stellenweise pflaumenblau mit einer deutlichen grauen Nuance auf den oberen, besonders aber auf den unteren Extremitäten. Die Hautoberfläche schuppt sich reichlich. Die Schuppen sind weißlich oder silbergrau, sehr trocken und haften nur leicht an. Es genügt mit der Hand über die Haut zu fahren, um eine





sehr starke Abschuppung hervorzurufen: die Schuppen fallen förmlich, wie Kleie. Nach einer Nacht findet man im Bette der Patientin etwa eine halbe Hand voll Schuppen. Die Schuppen sind klein und erreichen nur ausnahmsweise die Größe eines halben Fingernagels.

Die Haut selbst ist etwas verdickt, infiltriert. Dies sieht man deutlich auf den Ober- und Unterschenkeln, auf den Vorderarmen (besonders die Streckseiten), auf den Ellbogen, hauptsächlich aber in der Gegend der Knie. Hier ist die Verdickung sogar so stark, daß sie in gewissem Grade die Bewegungen im Kniegelenke hindert. Infolgedessen hat die Kranke Schwierigkeiten beim Ausstrecken der Beine, so daß sie meistenteils mit gebeugten Knien liegt. Die Verdickung und Infiltrierung ist ebenfalls an der Gesichtshaut bemerkbar. Die unteren Augenlider ektropiert. Die Gesichtsfalten sind teilweise verstrichen und die ganze Haut sieht wie gespannt aus. Dies gibt dem Gesicht ein maskenähnliches, eigentümliches verwundertes Aussehen.

An anderen Stellen wieder ist die Haut atrophisch. Und zwar die Haut des Schädels, besonders in der Temporalgegend, sowie auch auf der Vorderfläche des Brustkastens und auf dem Brustbein. Hier sind durch die verdünnte Haut die kleineren und die größeren Venen sichtbar.

Auf der so veränderten Haut — als auf einem Hintergrund — treten am Rumpf und an den Extremitäten runde Plaques von 5—15 *cm* im Durchmesser auf. Diese undeutlich abgegrenzten Stellen sind etwas mehr als die übrige Haut infiltriert, doch nicht über ihre Umgebung erhaben. Sie sind tief- bis bläulichrot und ihre Oberfläche sondert keine reichlicheren Schuppen als die anderen Stellen ab.

Auf den beiden Brustdrüsen, auf den Streckseiten der Arme, in der linken Schlüsselbeinhöhle, auf der linken Gesäßhälfte und auf den inneren Flächen beider Oberschenkel sieht man mehrere warzenartige Bildungen von der Größe eines Nadelkopfes bis zu der eines Zehnhellerstückes. Die kleineren unterscheiden sich von gewöhnlichen Papillomen nicht; die größeren bilden schmerzlose rundliche plattkugelige harte Tuberkel mit einer warzenartigen Oberfläche. Ihre Färbung stimmt mit der der umgebenden Haut überein. Nur die Warzen selbst sind etwas grau gefärbt infolge der bedeutenden Verhornung der Epidermis.

Auf dem Kopfe und auf dem Bauch sieht man außerdem ziemlich reichliche Retentionszysten der Talgdrüsen, welche die Größe eines Hanfkornes erreichen (milia).

Die Brustwarzen und die Haut im Gebiete des Pigmenthofes sind auffallend infiltriert, hart, schmerzlos und deutlich über die Umgebung erhaben. Das Ganze macht den Eindruck eines aus mehreren Einzelläppchen zusammengesetzten Tumors.

Die Haare sind überall vollständig ausgefallen: der Kopf ist kahl, keine Augenbrauen und Wimpern, die Armhöhlen und die Schamgegend haarlos, auch auf den Vorderarmen und auf den Unterschenkeln sieht man keine Haare.

Die Nägel der Hände und besonders der Füße sind bedeutenden

Veränderungen unterlegen. Sie sind trübe, von einer schmutzigen graugelblichen Farbe, in der Länge gestreift, bedeutend verdickt, mürbe und leichtbrüchig. Es besteht eine starkausgeprägte Hyperkeratosis subungualis.

Außer den obenerwähnten Hautveränderungen muß ich noch die Anwesenheit eines Herpes zoster notieren, welcher wahrscheinlich nicht (wenigstens beständig) zu dem oben geschilderten pathologischen Zustand gehört. Der Zoster beginnt in der Kreuzgegend in der Mittellinie und geht unterhalb des Trochanter major auf die Außenfläche des rechten Oberschenkels über, um den Epicondylus. ext zu erreichen. Sein Auftreten datiert seit 8—10 Tagen.

Das Fettgewebe ist schwach entwickelt, die Muskeln schlaff, das Knochengerüst normal. In der letzteren Zeit nahm die Kranke sehr ab; sie wiegt 139 Pfund.

Alle Lymphdrüsen sind vergrößert. Die Halsdrüsen mäßig, die Axillar- und Femoraldrüsen bedeutend. Diese letzteren bilden ein kindsfaustgroßes Paket. Die hartelastischen Drüsen sind schmerzlos, nicht konfluierend und mit der Haut nicht verwachsen.

Innere Organe:

Feuchtes Rasseln über der rechten Lungenspitze. Herzgrenzen normal. Der erste Ton ist überall dumpf, der zweite oberhalb der Aorta akzentuiert. Der Puls 84, rhythmisch und voll. Die Milz ist nach unten vergrößert. Untere Grenze Zweifingerbreit unterhalb des Rippenbogens.

Die objektive Untersuchung ergibt keine Sensibilitätsstörungen. Die Kranke klagt über ein belästigendes Jucken am ganzen Leibe und über ein sehr unbehagliches Kältegefühl. Händezittern. Gesteigerte Sehnenreflexe der oberen und unteren Extremitäten; Schlundreflex normal. Kein Babinski. Pupillen normal, reagieren auf das Tageslicht nur schwach.

Harn 1500 cm^3 durchsichtig, sauer, spezifisches Gewicht 1·010, enthält weder Zucker noch Eiweiß. Im Sediment wurden keine Nierenzellen gefunden.

Temperatur vorwiegend normal, manchmal wiederum (Lungen!) periodenweise gesteigert (M. 36·9—37·3, Ab. 37·2—37·6).

Blutuntersuchung: (15./VII.).

Hb. 84%. Rote Blutkörperchen 3,700.000. Weiße 6500. Verhältnis 1 : 570.

Leukozytenformel:

Neutrophile 28%
Lymphozyten kleine 23, große 42 = . . . 65%
Übergangszellen 5%
Eosinophile 2%

Am 21./VII. verließ die Kranke das Hospital, kehrte aber am 2./VIII. 1907 wieder zurück und verblieb auf der Abteilung bis zu ihrem Tode, der am 24./IX. 1909 erfolgte.

In meiner weiteren Beschreibung dieses langen Verlaufes will ich



mich nur auf die Berücksichtigung der wichtigsten Entwicklungsetappen dieses Leidens beschränken.

Durch die Kur (5% Borsalbe, Diachylon- und später hauptsächlich 3—5% Ichthyolsalbe, Bäder und tägliche Injektionen von 0·10 Natrium cacodylicum) wurde anfänglich eine ziemlich deutliche Besserung erzielt (17./IX.). Auf dem Gesicht, auf dem Kopf, weniger auf den oberen Extremitäten und besonders auf dem Rumpf wurde die Haut ein wenig blässer. Hauptsächlich nahm die diffuse Rötung ab, wodurch die Plaques viel deutlicher hervortraten. Im Gebiete einiger derselben auf dem Rücken wurden sogar gewisse Erscheinungen von Atrophie sichtbar (die Haut sah wie zusammengedrücktes Zigarettenpapier aus). Auch die Lymph- und besonders Hals- und Axillardrüsen unterlagen einer gewissen Verkleinerung. Die Bewegungen in den Kniegelenken wurden etwas freier. Die warzenartigen Bildungen jedoch wuchsen in die Breite und ihre Anzahl nahm beständig zu. Das Jucken wurde geringer. Bald jedoch zeigten sich auf der inneren Fläche beider Oberschenkel Erscheinungen einer Lichenisation, welche sich allmählich verbreitete und verstärkte, so daß sie schon am 5./X. ein knötchenartiges Aussehen bekam. Das Hautinfiltrat war wie aus Einzelknötchen zusammengesetzt, welche in der Kutis steckten und durch deutliche Furchen getrennt waren. Am 6./XI. wurde eine Lichenifizierung an den inneren Flächen beider Unterschenkel, im Gebiete früherer Plaques, und am 14./XI. in der Kreuzgegend sichtbar. Am 22./XI. notierte ich: Die Infiltration verbreitete sich fast auf die ganze innere Fläche beider Oberschenkel. Sie ist tief und ziemlich hart. Die Haut bildet hier eine dicke, wenig elastische Falte. Die Lymphdrüsen sind wiederum vergrößert, hauptsächlich die Oberschenkel- und Leistendrüsen. Das Jucken ist so stark, daß es der Patientin Schlaflosigkeit verursacht. Über der rechten Lungenspitze läßt sich eine Dämpfung bis rückwärts zur Spina scapulae feststellen. Das Exspirium ist verlängert. Es besteht reichliches feuchtes Rasseln. Die Milz ist weich, ihr unterer Rand ist in Nabelhöhe palpabel; die obere Grenze liegt an der 8. Rippe. Die Leber ist nicht vergrößert. Im Harn wurde kein Zucker und Eiweiß nachgewiesen.

Blutuntersuchung (22./XI. 1907):

Hb. 85%. Rote Blutkörperchen 4,500.000. Weiße 11.000. Verhältnis 1 : 400.

Leukozytenformel:

Neutrophile	25%
Lymphozyten kleine 49, große 17 =	66%
Übergangszellen	2%
Eosinophile	7%

Die Infiltrate an den inneren Flächen beider Oberschenkel und auf dem linken Unterschenkel wurden mit Röntgenstrahlen behandelt (5. H. pro dosi et loco) und vom 16./XI. 1907 bis 2./I. 1908 wurde in 1—2-tägigen Intervallen Natrium cacodylicum in Dosen von 0·10 injiziert. An den belichteten Stellen unterlagen die Infiltrate einer schwachen Re-

sorption; auf dem rechten Oberschenkel aber und in der Kreuzgegend, wo keine Belichtung stattfand, wurden sie stärker. Die Drüsen blieben ohne Veränderung. Das Jucken wurde an den belichteten Stellen geringer. Die warzenartigen Bildungen auf den Brustdrüsen schwanden ohne jede lokale Kur teils vollständig, teils verkleinerten sie sich bedeutend. An anderen Stellen jedoch entstanden immer neue Bildungen.

Am 2./I. 1908 wurden auf dem Gesichte deutlich folgende Veränderungen wahrgenommen. In der Gegend beider Augenbrauen ist die Haut verdickt, hart, leicht wallartig aufgehoben und unterscheidet sich von der Umgebung durch eine tiefe rote Färbung. Auf der Hautoberfläche sieht man eine ganze Reihe trockener Pfröpfe, welche in den Mündungen leerer Haarfollikel stecken. Die Haut der Nasenflügel und -Spitze ist ebenfalls verdickt, infiltriert, tiefrot und mit gleichen Pfröpfen bedeckt. Längs der Oberlippe läuft eine deutliche wallartige Elevation, in deren Gebiete die Haut glatt, hart, pfropfenfrei, kirschrot ist.

Auf der inneren Fläche des rechten Oberschenkels, au der Grenze des oberen und mittleren Drittels, bildete sich ein taubeneigroßer Tumor, welcher hart, nicht scharf abgegrenzt, wie aus Einzelherden zusammengesetzt und etwas empfindlich ist. Geringes Ödem des rechten Fußes und Unterschenkels.

Milz wie oben, doch ist ihr Rand jetzt viel härter. Leber etwas vergrößert, palpabel. Ihr unterer Rand ist scharf, hart und läßt sich auf 2 Fingerbreiten unterhalb des Rippenbogens tasten. Rechte Lunge: Dämpfung hinten bis zur Spina scapulae; leichte Dämpfung oberhalb des rechten Schlüsselbeins, unterhalb desselben geringes feuchtes Rasseln.

Harn 1080; spezifisches Gewicht 1.014; Spuren von Zucker. Albumen fehlt.

Blutuntersuchung (12./I. 1908):

Hb. 80%; rote Blutkörperchen 4,960.000; weiße 17.800; Verhältnis 1 : 278.

Leukozytenformel:

Neutrophile	19%
Lymphozyten kleine 69, große 4	73%
Übergangszellen	2%
Eosinophile	6%

Am 15./I. entstanden zwei Knoten auf dem linken Unterschenkel an Stellen, welche den früheren Plaques entsprachen: der eine haselnuß-, der andere kirschengroß. Sie sind den oben beschriebenen Tumoren auf dem rechten Unterschenkel ähnlich.

Am 17./I. entstand ein flaches bohnengroßes Knötchen auf der linken Wange. Beide Ohrläppchen sind bedeutend verdickt, hart, tiefrot. Die Haut des Bauches ist lichenifiziert und ziemlich bedeutend infiltriert. Die Tumoren des rechten Oberschenkels und des linken Unterschenkels unterlagen einer ziemlich bedeutenden Resorption. In den ersten Tagen Februars begann die Kranke an einem sehr hartnäckigen und der gewöhnlichen Therapie nicht weichenden Durchfall zu leiden. Die Ent-



leerungen sind flüssig, schmerzlos und erfolgen 15—20 mal täglich. Temperatur M. 37—37·2, A. 37·3—37·6. Die Kranke ist geschwächt, abgemagert und wird häufig ohnmächtig. Schlaf ungenügend. Der Zustand der Haut bleibt ohne Veränderung, jedoch bilden sich immer neue Knoten an verschiedenen Körperregionen. Die Drüsen nehmen an Größe immer zu. Durch die verdünnte Bauchwand kann man die retroperitonealen Drüsen tasten. Auf dem Kopfe, auf dem Bauch und auf dem Rücken bilden sich zahlreiche bis kronenstückgroße Extravasate. Die Schleimhäute sind nicht befallen.

Am 22./II. begann der Durchfall nachzulassen und am 28./III. hörte er vollständig auf. Gleichzeitig besserte sich auch der allgemeine Zustand der Kranken. Appetit gut, Schlaf befriedigend; es blieb nur noch eine bedeutende Abmagerung und Kraftlosigkeit zurück. Zur selben Zeit fing auch die Resorption der Infiltrate und Knoten der Haut an. Einige schwanden vollständig (Bauch, Oberschenkel, rechter Unterschenkel) und hinterließen hellere weißrosige, braunbläulich umsäumte Hautstellen.

Am 27./III. wurde in beiden Lungen eine diffuse Bronchitis konstatiert. Temperatur abends 38·2°. Die Füße sind ein weinig angeschwollen. Harn ohne Eiweiß. Marasmus schreitet fort.

Gegen den 1./V. schwand die Bronchitis vollständig. Gleichzeitig nahm auch die allgemeine Erythrodermie bedeutend ab und die früher so reichliche Abschuppung verschwand fast vollständig. Das Jucken ist sehr gering. Die Infiltrate und die Knoten resorbieren sich, jedoch entstanden gleichzeitig auch wenige neue. Von dieser Zeit, d. h. ungefähr von 1./V. 1908 an, ließ sich im Verlaufe des Leidens eine deutliche Besserung feststellen und diese Periode verhältnismäßiger Ruhe dauerte zirka 6 Monate lang. Innerhalb dieser Zeit war die Erythrodermie verhältnismäßig schwach ausgeprägt und die Schuppung hörte vollständig auf. Das Jucken ist sehr unbedeutend und nur nachts fühlbar. Kältegefühl fast verschwunden. Die Infiltrate und die Knoten resorbieren sich allmählich, die warzenartigen Bildungen schwinden. Auf dem Kopfe zeigten sich reichliches Flaumhaar und etwas dickere, längere, farblose Haare. Auf dem Bauch und auf den Streckseiten beider Unterschenkel bilden sich zahlreich Retentionszysten der Talgdrüsen (milia). Die inneren Organe sind ohne weitere Veränderungen. Die Lymphdrüsen verkleinerten sich merkbar. Der allgemeine Zustand ist befriedigend. Es wurde eine Arsenkur durchgeführt (30 Injektionen von Natrium cacodylicum in Dosen von 0·10).

Am 6./XI. 1908 wurde deutliche Verschlimmerung ohne sichtbare Ursache notiert. Die Haut auf dem ganzen Leibe ist wieder rot und schuppt reichlich ab. Das Jucken ist sehr beschwerlich. Die Haut der Palmar- und Plantarflächen ist atrophiert und weist viele Rhagaden auf. Auf der Brust und auf dem Rücken zeigten sich wieder warzenartige Bildungen. Die Hals- und Leistendrüsen sind sichtbar vergrößert. Schlaflosigkeit.

Blutuntersuchung (10./XI. 1908):



Hb. 70%; rote Blutkörperchen 3,900.000; weiße 36.200, Verhältnis 1 : 108.

Leukozytenformel:

Neutrophile 10%
Lymphozyten kleine 74, große 7 = . . . 81%
Übergangszellen 2%
Eosinophile 7%

Am 30./XII. trat Durchfall auf, 6—10 mal täglich, welcher bis zum 5./I. 1909 dauerte. Der allgemeine Zustand wird allmählich schlimmer. Die Kranke magert ab. Am 8./III. 1909 Füße und Unterschenkel ödematös. Am 4./IV. mäßiger Aszites. Am 26./V. vermindert sich der Aszites, auch schwindet die Anschwellung der unteren Extremitäten. Appetit befriedigend; die Kranke schläft besser, der allgemeine Zustand jedoch ist immer weniger befriedigend.

Blutuntersuchung (7./VI. 1909):

Hb. 60%; rote Blutkörperchen 3,500.000; weiße 54.000; Verhältnis 1 : 65.

Leukozytenformel:

Neutrophile 8%
Lymphozyten kleine 72, große 12 = . . . 84%
Übergangszellen 3%
Eosinophile 5%

Am 25./VIII. notierte ich: Auf der linken Ohrmuschel, hauptsächlich längs des Randes und auf dem Lobulus traten mehrere kirschkerngroße härtliche und schmerzlose Knötchen auf, welche rosenkranzförmig nebeneinander in der Haut lagen. Die ganze Ohrmuschel ist verdickt und bedeutend verunstaltet. Auch die rechte Ohrmuschel unterlag einer Verdickung und Infiltration, hauptsächlich der Lobulus. Das Infiltrat ist hier mehr diffus ohne deutliche Knötchenbildung. Auf der Beugeseite des rechten Vorderarmes sieht man zwei kleine länglichovale, harte, ziemlich tiefreichende, schmerzlose, nicht zu scharf umgrenzte Infiltrate, die augenscheinlich das Unterhautgewebe erreichen. Auf dem ganzen Körper bilden sich zahlreiche Milia. Die Leisten- und Femoraldrüsen sind bedeutend vergrößert.

Am 30./VIII. entstanden auf der Stirn zwei kleine platte papelähnliche Knötchen. Am 2./IX. Durchfall, der allgemeine Zustand verschlimmert sich immer mehr. Die Kranke verläßt das Bett nicht. Im Harnsediment findet man hyaline und granulierte Zylinder. Am 17./IX. allgemeiner Zustand schlecht; Puls schwach; die Kranke ist von Schläfrigkeit befallen. Stuhl 12—18 mal täglich. Am 20./IX. Puls sehr schwach, kaum fühlbar. Am 22./IX. nachmittags begann Agonie. Am 24./IX. verschied die Kranke um 4½ Uhr morgens.

Die am folgenden Tage unternommene Autopsie erwies folgende Veränderungen.

In der rechten Pleurahöhle befindet sich ein viertel Glas seröser Flüssigkeit, in der linken die Hälfte davon. Die rechte Lunge ist in



ihrem oberen Teil verwachsen. In ihrer Spitze sieht man einen verkästen kirschgroßen Herd und daneben Indurationserscheinungen. In der linken Lunge wurden außer Senkungsödem keine anderen Veränderungen vorgefunden.

Die mediastinalen und peribronchialen Drüsen sind teilweise ziemlich bedeutend vergrößert, härtlich und auf der Schnittfläche tiefgrau oder graurot.

In dem Perikardium findet man etwas seröse Flüssigkeit. Das Herz ist klein, blaß und schlaff. Der Rand der Valvula mitralis ist ein wenig verdickt.

Die Leber ist deutlich vergrößert, ziemlich weich und blaßrot. Die lobuläre Zeichnung ist zum Teil verwischt.

Die Milz übertrifft 2—3 mal die Normalgröße. Sie ist hart und blaß, graurot auf der Schnittfläche, ihre Kapsel ist stellenweise etwas verdickt. Die Lymphknötchen (die sog. malpighischen Körper) treten deutlich hervor, vielfach unterscheiden sie sich von der Umgebung durch ihre blässere (grauere) Färbung.

Bauchspeicheldrüse unverändert.

Nebennieren ohne sichtbare Veränderungen.

Die Nieren sind vergrößert und weich. Die Kapsel läßt sich leicht abziehen. Die Schnittfläche ist graurot bis graugelb gefärbt. Die Rindensubstanz ist verdickt.

Die Lymphdrüsen der Bauchhöhle, besonders die Mesenterialdrüsen und die längs der Wirbelsäule sind fast alle vergrößert. Sie erreichen die Größe einer Haselnuß und mehr. Sie sind im allgemeinen ziemlich hart, ihre Schnittfläche ist vorwiegend graurötlich.

II. Beobachtung. Kelmann K., Lohnarbeiter, 51 Jahre alt, wurde in meine Abteilung am 3./I. 1909 aufgenommen.

Eltern gestorben. Sein Vater litt wahrscheinlich an Lungentuberkulose. Kinder sind gesund. Eine der Töchter starb vor kurzem an Typhus abdominalis. Der Kranke erfreute sich nie einer glänzenden Gesundheit. Er verkühlte sich leicht und hustete häufig. Doch im allgemeinen fühlte er sich nicht übel und arbeitete viel. Sein Hautleiden dauert seit 9—10 Jahren. Damals wurde er in dem jüdischen Hospital auf der Abteilung weiland Dr. A. Elzenberg behandelt. Dort sah ich auch zuerst den Kranken vor 8—9 Jahren und während einiger Wochen der Sommerzeit hatte ich die Gelegenheit gehabt, den Verlauf der Krankheit zu beobachten.

Runde trockene, schuppende und juckende Plaques von verschiedener Größe waren hauptsächlich auf dem Rumpfe verstreut. Der Kopf und das Gesicht waren frei. Die sogenannten reduzierenden Mittel inklusive Teer und Teerbäder übten auf die Erkrankung keine günstige Wirkung aus, sie verursachten vielmehr eine Exazerbation des Krankheitsprozesses.

Der jetzige Zustand dauert seit 3—4 Jahren.

Der Kranke ist ein mittelgroßer Mann mit normalem Knochen-



gerüst, geringer Muskulatur und mit schwach entwickeltem Fettpolster Die Haut des ganzen Körpers, das Gesicht und die Ohren ausgenommen, ist erkrankt. Ihr Aussehen ist überall fast gleichartig. Sie ist kirschrot mit einer bläulichen Nuance besonders auf den unteren Extremitäten. Ihre Oberfläche ist mit sehr reichlichen, feinen, grauweißen Schuppen bedeckt. Die Schuppen sind kleienartig. Nach einer Nacht findet man auf dem Bettuch eine sehr große Quantität von Schuppen. Im allgemeinen ist die Haut ein wenig verdickt, infiltriert. Die deutlichste Verdickung finden wir an den Streckseiten der Vorderarme, der Unterschenkel, sowie auch am Gesäß. Die Haut der Vorderarme ist 1—2 mal so dick als gewöhnlich und ihre Oberfläche zeigt eine bedeutende Lichenifikation. Außerdem finden wir auf den Streckseiten der Vorderarme und der Unterschenkel in der Tiefe der Lederhaut kleine, harte, schmerzlose und platte Knötchen, von denen nur die größeren — höchstens bohnengroßen — ein wenig über die umgebende Haut erhaben sind und sich von ihr durch eine tiefblaue Farbe unterscheiden. Neben der Hautverdickung lassen sich auch die Erscheinungen von Atrophie feststellen. Eine schwach ausgedrückte Atrophie finden wir auf dem Rücken und eine bedeutende an den Handtellern und Fußsohlen.

An der Rückenfläche der Fußzehen sieht man sehr zahlreiche, sehr winzige papillomatöse Auswüchse, deren Höhe einen Millimeter nicht überschreitet. Sie sind schmutziggrau oder bräunlich. Sie machen den Eindruck von vergrößerten hypertrophierten Hautpapillen. Auf den Rückenflächen der Füße sammeln sich diese Papillenbildungen zu Haufen, welche runde, 1 *cm* im Durchschnitt messende Inseln bilden. Auf jedem Fuße kann man 5—7 solcher Inseln finden. In diesen Inseln sammeln sich die papillomatösen Bildungen sehr dicht und erlangen eine Höhe von 2 *mm*. Sie sind schmutzig, graugrünlich. Es soll bemerkt werden, daß die Haut zwischen diesen Inseln keine sichtbare Warzenbildung aufweist. Wir finden aber die warzenartigen Bildungen, welche vollständig den im ersten Falle Beschriebenen gleichen, auch in der Gegend des Fußknöchels, auf den beiden Unterschenkeln, in der linken Kniekehle und auf der rechten Gesäßhälfte. Es sind runde, halbkugelige, harte und schmerzlose Tumoren, deren breite Basis der Haut aufsitzt und deren Oberfläche mit dichten papillomatösen Bildungen bedeckt ist. Die Tumoren erreichen sichtbar die Unterhautschicht. Sie schwanken zwischen Bohnen- (rechte Gesäßhälfte) und Walnußgröße (Streckseite des linken Unterschenkels). Die Brustwarzen und die Haut im Gebiete des Pigmenthalos sind hart, bedeutend infiltriert, tumorartig erhaben und schmerzlos.

Die Haut des Gesichtes und der Ohren ist, wie oben gesagt, normal. Mäßiges beiderseitiges Ektropium. Die behaarte Kopfhaut ist hellrot und sondert reichlich Schuppen ab.

Die Haare auf dem Kopf sind schütter und fallen leicht aus. (Vor Jahren fielen sie vollständig aus, doch sind sie wieder nachgewachsen.) Der Bart und der Schnurrbart sind gut erhalten. Das Haar der Augenbrauen und Wimpern ist sehr karg. Über dem Sternum sieht man keine



Haare. (Früher waren sie daselbst sehr reichlich.) In den Achselhöhlen sieht man nur einzelne Haare, auch am Mons veneris sind sie sehr gelichtet. Auf den Unterschenkeln bemerkt man keine Haare, auf den Vorderarmen kann man nur wenige, kurz über der Haut abgebrochene Haare sehen.

Die Nägeln sind wie in Beobachtung I. verändert.

Sie sind verdickt, graugelblich, leichtbrüchig, in der Länge gestreift. Hyperkeratosis subungualis, besonders stark an den Zehennägeln.

Das Jucken ist sehr stark, das Kältegefühl ist schwach ausgeprägt.

Alle Lymphdrüsen sind vergrößert: Die Hals- und Ellbogendrüsen mäßig, die Achsel-, Leisten- und Oberschenkeldrüsen sehr bedeutend. Diese letzteren bilden ein faustgroßes Paket. Die Drüsen sind hart, schmerzlos und weder miteinander noch mit der Haut verwachsen. Das Röntgenogramm zeigt deutliche Vergrößerung der Mediastinaldrüsen.

Über der rechten Lungenspitze läßt sich eine leichte Dämpfung des Perkussionsschalls hören. Das Atmen ist abgeschwächt, das Ausatmen ist lang und scharf. Mäßiges Lungenemphysem. Herz unverändert. Die Milz und die Leber sind nicht vergrößert. An dem Nervensystem bemerkte ich keine Abweichung von der Norm. Eiweiß und Zucker wurden im Harn nicht entdeckt.

Blutuntersuchung (24./I. 1911):

Rote Blutkörperchen 4.200.000; weiße 10.000; Verhältnis 1 : 420; Hb. 86%.

Leukozytenformel:

Neutrophile	38·5%
Lymphozyten kleine 39, große 13·5 =	52·5%
Übergangszellen	5%
Eosinophile	4%

Die Therapie bestand in der Anwendung von äußeren und inneren Mitteln. Von den ersteren hatte Thiol, für welches ich mich nach einigen Versuchen entschied und welches die Haut nicht reizte, eine sichtbar günstige Wirkung auf den Krankheitsverlauf. Ichthiol wurde nicht vertragen. Gleichzeitig wurden auch Bäder angewandt. Innerlich verordnete ich Chin. hydrochlor. 0·35 + Coffein. natr. benz. 0·15 2—3 mal täglich und injizierte gleichzeitig Natr. cacodyl. 0·10—0·15—0·20 pro dosi et die. Manche Stellen (wie die Oberarme und Unterschenkel) belichtete ich mit Röntgenstrahlen. Am 24./I. konnte ich schon eine gewisse Besserung des allgemeinen Zustands des Kranken, sowie auch der Haut notieren, welche blässer wurde und nicht so reichliche Schuppen absonderte.

Am 31./I. zeigten sich auf dem Gesicht kleine, runde rosagefärbte Flecke, welche ziemlich undeutlich von der umgebenden gesunden Haut abgegrenzt waren. Die Flecke waren mit reichlichen dünnen, trockenen, nur leicht anhaftenden, grauweißlichen Schuppen bedeckt und verursachten ein starkes Jucken. Dem Abschaben der Schuppen mit dem Nagel folgte keine punktförmige Blutung.

Am 14./II. vergrößerten sich die Effloreszenzen an dem Gesicht und



es bildeten sich immer neue (auch auf den Ohren). An anderen Stellen des Körpers ist die Haut viel blässer geworden.

Am 25./II. notierte ich eine Bronchitis catarrhalis; feuchtes Rasseln war über dem ganzen Lungengebiete zu hören. Puls 100, rhythmisch und voll. Temperatur ab. 37·8—38°. Die Verabreichung von Arsen wurde eingestellt. Am 10./III. ist die Temperatur wieder normal geworden und in den Lungen ist noch etwas trockenes Rasseln geblieben.

Am 17./III. wurden die Injektionen von Natr. cacodylicum wieder aufgenommen. Am 4./IV.: Die Haut ist blässer, dünner, sie sondert wenig Schuppen ab; Jucken schwächer. Die Haut des Gesichtes ist blässer (unter der Wirkung von Past. zinzi sulf. 10%), Schlaf gut. Allgemeiner Zustand befriedigend. Die Lymphdrüsen verkleinerten sich deutlich. Die tumorartigen Bildungen mit papillomatöser Oberfläche vergrößerten sich jedoch sichtbar, es verschwanden dagegen die oben beschriebenen „papillomatösen Inseln".

Am 14./IV. verließ der Kranke das Krankenhaus, kehrte aber schon am 22./IV. 1911 zurück. Der Zustand war wie oben und die Therapie blieb dieselbe. Am 9./V. war keine weitere Besserung zu bemerken. Nachdem eine energische Arsenkur vollendet war, wandte ich probeweise Thyreoidin 0·3×1—2 an. Dieses Mittel wurde von dem Kranken gut vertragen, doch konnte ich keine positive Wirkung auf den allgemeinen Verlauf der Krankheit feststellen. Am 30./V. zeigten sich auf den Streckseiten der Vorderarme und der Unterschenkel farblose, vollständig weiße Flecke, in deren Gebiete die Haut atrophiert war. Das Niveau dieser Flecke ist niedriger als das der umgebenden Haut. Im Durchschnitt übertreffen die Flecke an Größe nicht eine Erbse. Allem Anschein nach entsprechen sie früheren, jetzt resorbierten Knötchen (Arsen, Röntgen). Daneben sieht man aber auch die oben beschriebenen tiefblauen Flecke, unterhalb deren in der Tiefe der Haut sich neue platte Knötchen durchfühlen lassen. Diese farbige Abwechslung von weißen und dunkeln Flecken fällt unwillkürlich ins Auge. Am 7./VI. bildete sich auf der inneren Fläche des rechten Unterschenkels ein hartes, handgroßes Infiltrat. Dieses pflaumfärbige Infiltrat ist ziemlich deutlich von der umgebenden Haut abgegrenzt und erhebt sich plateauförmig. Es scheint wie aus Einzelherden zusammengesetzt wegen seiner ungleichmäßigen Oberfläche. Am 14./VI. wurde ein gleiches, aber viel kleineres Infiltrat auf der inneren Fläche des linken Unterschenkels gefunden. Die papillomatösen Tumoren sind noch stärker gewachsen, so daß einige von ihnen gegenwärtig die Größe eines Hühnereies erreichen. In der Knöchelgegend vereinigten sich zwei Tumoren bisquitartig. Der Tumor der linken Kniekehle erwarb infolge eines Trauma eine oberflächliche Erosion, welche jedoch bald unter Verband epithelisierte. Die papillomatösen Inseln auf den Fußrücken wurden vollständig resorbiert, es blieben aber einzelne größere Papillome an den Streckseiten der Fußzehen zurück. Am 27./VI. vergrößerten sich allmählich die Infiltrate an den Unterschenkeln. Am 30./VI. verließ der Kranke das Spital.



Fünf Monate später starb er an einer krupösen Lungenentzündung.

Beobachtung III. Sophie R., 28 Jahre alt, Landfrau, wurde in meine Abteilung wegen eines juckenden Ausschlags am 7./II. 1909 aufgenommen. Das Jucken begann ungefähr 2 Jahre vorher. Unbeständig und schwach in den ersteren Krankheitsstadien, wurde es mit der Zeit immer intensiver und nötigte die Patientin zu unaufhörlichem Kratzen „bis Blut floß", wie sie selbst sich ausdrückte. Die Kranke wandte wegen dieses Juckens, welches sie des Schlafes beraubte, erfolglos verschiedene Hausmittel an. Zuletzt schmierte sie sich einigemal mit einer Flüssigkeit, welche von einer diensteifrigen Bekannten zubereitet war. Der Erfolg war ungünstig. Die Haut rötete sich stark, die Bewegungen wurden schmerzvoll und das Jucken steigerte sich noch mehr. Infolgedessen sah sich die Kranke genötigt, endlich ärztliche Hilfe aufzusuchen.

Die Kranke erinnert sich nicht, wann die Leistendrüsen zu schwellen begannen; sie dachte, es sei „von der Anstrengung."

Am Tage des Eintritts der Kranken auf die Abteilung konnte ich folgenden Status aufnehmen.

Auf der Haut des ganzen Körpers, das Gesicht ausgenommen, sehen wir die gewöhnlichen Erscheinungen einer Dermatitis artefacta, welche wahrscheinlich durch das letzte Schmiermittel verursacht wurde: Die Haut ist lebhaft rot, hie und da schuppend und an manchen Stellen (Bauch, Leisten, Ellbogenbeugungen) etwas feucht. Es bestehen mehrfache Kratzeffekte. Außerdem begegnet man mehreren Impetigines in verschiedenen Entwicklungsstadien und einigen kleinen Furunkeln. Es bestehen starke Schmerzhaftigkeit der Haut und Juckreiz. Bei solchem Zustand verschob ich die weitere genauere Untersuchung der Kranken und bemühte mich zuerst die artefiziellen Hautveränderungen zum Abheilen zu bringen. Unter einer passenden Therapie wurde die Hautreizung in 10—12 Tagen zum Stillstand gebracht und es zeigten sich pathologische Veränderungen einer ganz anderen Art. Es ergab sich, daß hauptsächlich die Haut der oberen und unteren Extremitäten affiziert war. Wir fanden auf den Händen und auf der unteren Hälfte des Vorderarmes, auf den Füßen und auf den Unterschenkeln diffuse Hautveränderungen, welche scharf von der gesunden Haut durch eine deutliche, wiewohl nicht erhabene Linie abgegrenzt waren. Die Füße, die Unterschenkel und die Hände sind rötlichblau, die Vorderarme tiefrot. Die Haut — besonders an den unteren Extremitäten — ist etwas verdickt und schuppt mäßig. Die Schuppen sind grauweiß, fein und trocken und können leicht entfernt werden.[1]) Auf den Vorderarmen und auf den Unterschenkeln wird eine deutliche Lichenisation bemerkbar.

Auf der so veränderten Haut sieht man zahlreiche papillomatöse Effloreszenzen, welche vollständig den in der Beobachtung II und IV beschriebenen ähnlich sind. Die kleinsten, von 0·25—0·50 *mm* Höhe, be-

[1]) Der eigentliche Grad der Abschuppung konnte infolge der frisch abgeheilten Dermatitis artefacta nicht bestimmt werden.



finden sich auf den Rückenflächen der Finger und der Zehen. Sie sind hier so dicht, daß die Haut ein chagriniertes Aussehen erhält. Diese Papillen sind schmutzig-grau, bräunlich. Auf den Rücken der Hände und der Füße gibt es keine solche Effloreszenzen. In der Handwurzelgegend, auf der Beuge- und auf der Streckseite, sowie auch in der Gegend des Sprunggelenkes finden wir viel größere Papillome. Sie erreichen hier eine Höhe von 3 *mm* und sind an der Basis $1^1/_2$—2 *mm* breit. Ihre Farbe ist hier tiefrot, nahe an den verhornten Rändern schmutzigbraun, stellenweise mit einem grünlichen oder bläulichen Farbenton. Die gleichen Bildungen finden wir auch symmetrisch rechts und links auf der Außenseite der vorderen Achselfalte. Ihre Anzahl ist daselbst gering, und die Haut scheint hier von normalem Aussehen zu sein. Auf der rechten Brustdrüse und auf der rechten Gesäßhälfte sieht man je ein bohnengroßes Papillom (vergl. die Beobachtung I und II).

Das Haar auf dem Kopf ist gut erhalten, in den Achselhöhlen und am mons veneris ist es vielleicht ein wenig gelichtet.

Die Nägeln der Hände und der Füße sind etwas verdickt, besonders an dem freien Rand, trübe und mit winzigen Grübchen bedeckt. Leukonychia.

Das Jucken ist sehr heftig, besonders nachts und beraubt die Kranke des Schlafes.

Die Halsdrüsen sind bis kirschengroß, ebenso die submaxillaren. Die Ellenbogendrüsen sind deutlich tastbar. Die Axillardrüsen bilden halbfaustgroße Pakete. Die Leisten- und Femoraldrüsen sind bedeutend vergrößert. Einzelne von ihnen erreichen die Größe eines Taubeneies und noch mehr. Sie sind zu faustgroßen Paketen beisammen. Die hartelastischen und schmerzlosen Drüsen konfluieren nirgends. Die Haut über ihnen ist normal.

Innere Organe. Lungen und Herz zeigen keine sichtbaren Veränderungen. Milz ein wenig vergrößert: ihr unterer Rand ist kaum tastbar. Leber nicht vergrößert. Harn ohne Eiweiß und Zucker.

Blutuntersuchung (22./II. 1909): Hb. 85%, rote Blutkörperchen 4,000 000, weiße 12.000; Verhältnis 1 : 330.

Leukozytenformel:

Neutrophile	36
Lymphozyten kleine 45, große 12 =	57
Übergangszellen	3
Eosinophile	4

Klinische Diagnose: Pseudoleukaemia cutis, dermatitis medicamentosa artefacta.

Von 22./III. an wurde Natr. cacodylicum zu 0·10 pro dosi injiziertt Außerdem wurden Bäder und 10% Tumenolsalbe mit 1% acid. salicyl. angewandt. Die Haut besserte sich ein wenig und das Jucken nahm deutlich ab. Schon am 13./III. verließ die Kranke die Abteilung wegen Familienverhältnisse. Ihr weiteres Schicksal ist mir unbekannt.

Beobachtung IV. Peter S., Lohnarbeiter, 67 Jahre alt, wurde



am 9./X. 1910 in meine Abteilung aufgenommen. Patient stammt aus einer gesunden Familie. Vor 40 Jahren machte er Cholera durch. Vor 18 Jahren litt er an Nierenentzündung. Das Hautleiden begann vor 6—7 Jahren. Der Patient kann keine näheren Angaben über den Anfang und über die allmähliche Entwicklung seines jetzigen Leidens machen.

Bei der Aufnahme in die Abteilung war sein Zustand wie folgt:

Die Haut der oberen Extremitäten ist diffus verändert. Auf den Fingern ist sie mäßig infiltriert und bläulichbraun. Auf den Rückenseiten der Finger besitzt die Haut ein chagriniertes Aussehen, was dadurch bedingt ist, daß sie mit einer großen Anzahl von allerkleinsten bis zu 0·5 *mm* hohen Papillomen besäet ist (vergl. Beobachtung II und III).

Die zahlreichsten und höchsten papillomatösen Bildungen befinden sich an den ersten und zweiten Fingergliedern. Die Gestalt der Finger selbst ist verändert. Sie sind zentralwärts verdickt und am distalen Ende verdünnt, wodurch sie wie zugespitzt aussehen.

Die Haut der Vorderarme und der Arme ist gleichmäßig auf den Beuge- und Streckseiten verändert. Sie ist tiefrot mit einer bläulichen Nuance, etwas verdickt. Auf der trockenen, schuppenden Oberfläche der Vorderarme findet man eine deutliche Lichenisation. Die Schuppen sind reichlich, trocken, grau-weißlich; sie heben sich leicht ab, wenn man mit der Hand über die Haut fährt. Das Haar ist vollständig ausgefallen, nur stellenweise auf dem Vorderarme sieht man einzelne kurze, über der Haut abgebrochene Haare.

Ebensolche diffuse Hautveränderungen finden wir auch auf den Füßen, auf den Unterschenkeln und in den Kniekehlen. Die Haut ist hier aber mehr verdickt, tiefer infiltriert, härtlich und auf den Unterschenkeln gespannt, glänzend, glatt, doch nicht ödematös. Die Abschuppung ist hier nicht besonders reichlich. Die Haut ist auf den Füßen und auf den Unterschenkeln schmutzig-blau, und auf den Streckseiten beider Unterschenkel sieht man hie und da kleine tiefblaue und bläulichbraune Flecke, unter welchen sich schmerzlose, harte, platte, erbsen- und bohnengroße Knötchen fühlen lassen, die in der Lederhaut stecken. (Vgl. Beobachtung II.) Die Haare auf den Füßen und auf den Unterschenkeln sind vollständig ausgefallen. Auf den Rückenseiten der Zehen sieht man ebensolche papillomatöse Bildungen, wie sie auf den Fingern beschrieben wurden. Diese Effloreszenzen aber sind größer — sie erreichen 1 *mm* Höhe und sind von einer deutlichen Sepia-Farbe. Ihre Anzahl ist sehr groß. Auf den Fußrücken finden wir wieder solche „papillomatöse Inseln", wie ich sie im Falle II beschrieben habe. Auch hier ist ihre Farbe grau-grünlich.

Die diffusen Hautveränderungen der unteren Extremitäten reichen, wie erwähnt, bis zu den Kniekehlen (die Knie selbst sind frei) und enden mit einer scharfen Linie auf der Höhe des oberen Randes der Patella, sich sehr deutlich von der gesunden Haut der Oberschenkel absetzend. Das Aussehen dieser letzteren ist in jeder Hinsicht normal; sie ist vielleicht nur ein wenig zu trocken. Auf der inneren Seite der Oberschenkel

an beiden Seiten ganz symmetrisch, befinden sich 2 Streifen von veränderter Haut, welche, in der Leistenfalte beginnend, von oben nach unten laufen. Diese Streifen sind 12—15 *cm* lang und 3—4 *cm* breit. Sie sind tiefrot, ihre Oberfläche ist in den oberen Partien glatt, in den unteren uneben. Die Streifen sind hier wie aus einzelnen intradermalen Knötchen zusammengesetzt.

In der Trochanteren-Gegend sieht man symmetrisch je eine Scheibe von pathologisch veränderter Haut. Die Oberfläche dieser handtellergroßen, undeutlich abgegrenzten, rötlich-blauen Infiltrate ist uneben. Sie sind aus erbsen- bis bohnengroßen, harten Knötchen zusammengesetzt, welche dicht aneinander liegen und ein wenig über das Hautniveau erhaben sind — daher diese unebene Fläche der Scheiben.

Die Brustwarzen und die Haut im Gebiete des Pigmenthalos sind stark infiltriert, hart, schmerzlos und deutlich erhaben. Das Ganze macht den Eindruck eines Tumors. (Vergl. Beobachtung I, II, V.)

Die Haut in der Kreuzgegend und in oberen Teilen des Gesäßes ist in deutlicher Atrophie begriffen (zerknittertes Zigarettenpapier-Aussehen).

Die Haare auf dem Kopf und am Kinn sind gut erhalten, in den Achselhöhlen gelichtet, in der Schamgegend sind sie sehr spärlich und weichen einem geringen Zuge. (Vergl. den Haarzustand auf den Vorderarmen und auf den Unterschenkeln.)

Die Nägel der Finger und der Zehen sind dick, schmutziggelb, trübe, zerbrechlich, in der Länge gestreift und mit mehreren Grübchen bedeckt. Bedeutende Hyperkeratosis subungualis.

Hautjucken ist sehr intensiv, Kältegefühl nicht vorhanden.

Die Halsdrüsen sind bedeutend vergrößert, einzelne bis walnußgroß. Auch die Axillardrüsen sind über der Norm, die Leisten- und Oberschenkeldrüsen sind bedeutend vergrößert, sie erreichen die Größe eines Hühnereies. Als Ganzes bilden sie $1^1/_2$faustgroße Pakete. Die Drüsen sind hartelastisch, schmerzlos und schmelzen nicht zusammen. Auch die Ellenbogendrüsen sind tastbar.

Untersuchung der inneren Organe. Die Lungen befinden sich in dem Zustand eines mäßigen Emphipsems. Die Grenze der linken Herzkammer ist ein wenig nach außen erweitert; Töne rein, Puls 72. Obere Grenze der Milz um eine Rippe höher; unterer Rand deutlich tastbar. Leber ohne merkbare Veränderungen. Harn 1500—2000 *ccm*, spezifisches Gewicht 1·016, enthält $2^1/_2\permil$ Eiweiß (Essbach). Im Sediment wurde eine mäßige Anzahl von Leukozyten, mehrere hyaline und einzelne granulierte Zylinder, Nierenepithelien und eine große Quantität von oxalsaurem Kalk vorgefunden.

Blutuntersuchung (11./X.): Hb. 95%, rote Blutkörperchen 4,687.500, weiße 8800; Verhältnis 1 : 532.

Leukozytenformel:

Neutrophile 40
Lymphozyten kleine 37, große 16 = . . . 53



Übergangszellen 3
Eosinophile 4

Klinische Diagnose: Pseudoleucaemia cutis. Nephritis chron. interstitialis.

Es wurde dem Kranken eine entsprechende Diät, Tct. Valeriana. jeden zweiten Tag Bäder und 10% Zinksalbe für die Haut verordnet. Außerdem injizierte ich Natrium cacodylicum 0·10—0·15 pro dosi. Im ganzen wurden 22 Injektionen, i. e. 2·95 Natrium cacodylicum ausgeführt.

Diese Kur hatte bei dem Kranken eine wesentliche Besserung zur Folge, so daß wir am 4./XI. 1910 bei seinem Verlassen der Abteilung folgenden Zustand notieren konnten: Die tiefen Hautinfiltrate in der Trochantergegend und auf den inneren Seiten der Oberschenkel unterhalb des Ligamentum Pouparti sind bedeutend resorbiert. Die Haut der Vorderarme ist etwas dünner, die der Unterschenkel und der Füße blieb dagegen unverändert. Das Jucken ist gering und es kommen Tage und Nächte vor, wo es überhaupt nicht auftritt. Die Lymphdrüsen sind kleiner und weicher geworden, besonders die Leisten- und Oberschenkeldrüsen. Der Harn enthält $1^1/_4$‰ Eiweiß.

Beobachtung V. Stanislaus S., 40 Jahre alt, Landarbeiter, wurde in meine Abteilung am 17./I. 1910 aufgenommen. Erblich nicht belastet, erfreute er sich bis jetzt einer steten Gesundheit. Er wurde der Vergrößerung der Leistendrüsen vor 1 Jahr gewahr. Schon damals waren dieselben sehr groß. Der Kranke kann über den Anfang seines Leidens nichts angeben. Die ersten Effloreszenzen bemerkte er auf dem Bauch, später erschienen sie in der Lendengegend und allmählich gingen sie auf die oberen und unteren Extremitäten über.

Der jetzige Zustand des Kranken dauert 5—6 Monate. Das Jucken begann gleichzeitig mit den ersten Veränderungen der Haut.

Status praesens: Der Kranke ist von großem, starkem Körperbau mit gut entwickeltem Panniculus adiposus.

Die Haut ist auf den oberen Extremitäten und dann auf dem Rumpf ungefähr von dem Nabel nach abwärts bis zu den Knien verändert. Die primäre Effloreszenz bildet eine rundliche oder ovale, tief- bis bläulich-rote Scheibe, welche entweder scharf abgegrenzt ist oder allmählich in die Umgebung übergeht und sich etwas über die benachbarte gesunde Haut erhebt. Die Größe der einzelnen Scheiben schwankt zwischen der eines Kronen- bis Guldenstückes. Die Haut im Gebiete der Scheiben ist stellenweise ziemlich stark infiltriert. Die Oberfläche mancher Effloreszenzen ist vollkommen eben, die anderer dagegen nicht, als ob das Infiltrat hier aus vereinzelten Herden oder Knötchen zusammengesetzt sei. Die kleineren Flecke sind vollständig glatt, erst bei dem Kratzen tritt hier eine schwache Abschuppung zum Vorschein. Die größeren Scheiben dagegen sind manchmal mit dünnen, verhältnismäßig reichlichen, trockenen, grau-weißlichen Schuppen bedeckt, welche stellenweise sogar ziemlich dick aufgelagert sind. Die Schuppen haften nur

leicht an und lassen sich mit dem Nagel beseitigen. Das Abkratzen ruft keine punktförmige Blutung hervor.

An mehreren Stellen konfluieren diese Scheiben zu größeren Flächen, was der Haut den Charakter diffuser Veränderungen verleiht. Dann ist die Haut verdickt, tiefrot und mit ziemlich reichlichen, kleienförmigen Schuppen bedeckt. An der Peripherie dieser diffusen Hautveränderungen kann man noch deutliche Umrisse einzelner Effloreszenzen sehen, deren allmähliches Konfluieren in den Berührungspunkten sich wahrnehmen läßt. Der Rand dieser riesigen Plaques ist öfters erhaben und scharf abgegrenzt, tiefrot und deutlich erhaben, wie es gewöhnlich bei allen progressiven Hautkrankheiten der Fall ist. Außerhalb dieser Plaques im Gebiete der gesunden Haut sind die oben beschriebenen einzelnen Effloreszenzen vorhanden.

Solche diffuse Hautveränderungen sehen wir auf dem Bauch unterhalb der Nabellinie; oberhalb derselben trifft man mehrere einzelne Scheiben, welche mitunter konfluieren. Ähnliche diffuse Veränderungen befinden sich auch in der Gegend der Leisten, des Kreuzes und des Gesäßes. In der Lendengegend und oberhalb derselben bis zur Höhe des Angulus scapulae finden wir einzelne Scheiben. In gleicher Weise ist die Haut beider oberen Extremitäten verändert auf der ganzen Beugeseite von den Fingerspitzen bis oberhalb der Ellbogenbeugung. Auf den Streckseiten der Vorderarme sieht man nur wenige einzelne kleine Flecke. Die Handrücken und Arme sind nicht befallen. An den unteren Extremitäten befinden sich nur auf der Hinterfläche beider Oberschenkel, sowie in den Kniekehlen einzelne Scheiben. Die Haut der Unterschenkel hat ein vollständig normales Aussehen.

Im Gebiete des Pigmenthalos ist die Haut der Brustwarzen mäßig infiltriert, härtlich und schmerzlos.

Das Jucken ist außerordentlich stark, es dauert Tag und Nacht und verursacht häufig Schlaflosigkeit. Das Haar ist überall gut erhalten.

Die Fingernägel sind mäßig verdickt, trübe, mit zahlreichen punktförmigen Grübchen bedeckt. Leukonychia.

S c h l e i m h ä u t e o h n e V e r ä n d e r u n g e n. Alle Lymphdrüsen sind bedeutend vergrößert: Submaxillar- und Halsdrüsen mäßig, Axillardrüsen bedeutend, die Ellbogendrüsen erreichen Walnußgröße. Leisten- und Oberschenkeldrüsen bilden $1^1/_2$faustgroße Pakete. Die Drüsen sind nicht besonders hart, sie sind schmerzlos, verwachsen mit der Haut nicht und konfluieren nicht.

An den inneren Organen wurde folgender Befund erhoben: Lungen ohne Veränderungen, Herzgrenze normal, Töne rein, Puls 52—56, gleich und voll. Milz etwas vergrößert: ihr oberer Rand ist in der Höhe der achten Rippe; der untere palpable Rand liegt etwas unterhalb des Rippenbogens. Leber unvergrößert. Temperatur normal. Im Harn wurde weder Eiweiß noch Zucker nachgewiesen. P i r q u e t +.

B l u t u n t e r s u c h u n g (20./I. 1910): Hb. 90%, rote Blutkörperchen 4,750.000, weiße 20.000; Verhältnis 1:237.



Leukozytenformel:

Neutrophile	37
Lymphozyten kleine 43, große 13·5 =	56·5
Übergangszellen	3·5
Eosinophile	3

Klinische Diagnose: Pseudoleukaemia cutis sub aspecto erythrodermiae psoriatiformis.

Obwohl ich schon aus Erfahrung wußte, daß die reduzierenden Mittel in solchen Fällen nur verschlimmernd auf den Zustand einwirken, verordnete ich doch probeweise Ung. Wilkinsonii und später Ung. Wilkinsonii und Ung. diachyl. aa, warme Bäder und innerlich Inf. secal. cornut. 6·00 : 180·00, Natrii bromat. 10·00, Elix. ac Halleri 2·00—3 mal täglich 1 Eßlöffel. Es folgte, wie vorauszusehen war, eine bedeutende Verschlimmerung. Die einzelnen Effloreszenzen vergrößerten sich und konfluierten. Es verschoben sich auch die Ränder der diffusen gleichartigen Hautveränderungen. Ichthyolsalbe sowie Teerbäder wurden ebenfalls nicht vertragen. Deshalb verordnete ich am 4./II. Ung. Wilsoni, Bäder und Injektionen von Natr. cacodyl. Es wurde mit 0·10 pro dosi begonnen, und um 0·05 steigend erreichte ich eine Dose von 0·25, um nachher in gleicher Weise zu 0·10 zurückzukehren. Es wurde immer 5 Tage der Reihe nach injiziert, wonach eine 3—4tägige Pause folgte. Im ganzen wurden 66 Injektionen = 10·50 *g* Natrii cacodylici appliziert.

Der Erfolg war glänzend. Schon am 9./II. wurde eine gewisse Besserung sichtbar und am 18./II. begann an manchen Stellen eine deutliche Resorbierung, welche langsam aber dauernd fortschritt. Die Besserung schritt von oben nach unten. Die Resorption fing auf dem Bauch an und ging allmählich bis zu den unteren Extremitäten. Am hartnäckigsten erwiesen sich die ausgebreiteten Plaques der oberen Extremitäten. Die einzelnen Effloreszenzen wurden in toto resorbiert, an den diffusen Flächen aber schritt die Besserung zentrifugal fort. Die lebhaft- oder tiefrote Färbung wich allmählich einer blaßroten, die Hautinfiltration verschwand und es blieb endlich eine schmutziggelbliche oder bräunliche Pigmentierung zurück. Die Lymphdrüsen verkleinerten sich rasch.

Am 29./IV. notierte ich: Die Effloreszenzen auf dem Bauch, auf dem Kreuz und auf dem Gesäß unterlagen einer vollständigen Resorption eine Pigmentation hinterlassend; an anderen Stellen ist die Besserung eine bedeutende. Die Lymphdrüsen sind über die Hälfte kleiner. Allgemeiner Zustand gut. Das Jucken ist noch sehr stark (Antipyrin innerlich). Am 20./V. begann eine energische Resorption an den oberen und unteren Extremitäten. Jucken unbedeutend. Drüsen immer kleiner. Am 7./VI. verließ der Kranke das Spital. Die Hautveränderungen verschwanden fast vollständig mit Hinterlassung einer deutlichen Pigmentation. Kein Jucken. Die Hals- und Submaxillardrüsen sind nicht tastbar, Ellbogendrüsen — erbsengroß, Leisten-Oberschenkeldrüsen — 1/4faustgroß. Milz nicht palpabel.

Das weitere Schicksal des Patienten ist mir unbekannt.



Beobachtung VI. Frau Anna P., 41 Jahre alt, Dienersfrau, wurde in die Abteilung am 14./IX. aufgenommen.

Das Leiden fing vor 2 Jahren an. Das Jucken war die erste Krankheitserscheinung, welche von der Patientin wahrgenommen wurde. Es begann auf den unteren Extremitäten und verbreitete sich allmählich auf den ganzen Körper. Es waren damals keine Hautveränderungen, Rötung, Knötchen oder dergleichen vorhanden. Erst später infolge des unaufhörlichen Kratzens entstanden auf verschiedenen Stellen „schmerzhafte Krusten", welche jedoch schnell heilten (Impetigines, Furunkeln). Die Krankheit war fast seit ihrem Beginn mit Kältegefühl begleitet. Im Laufe der Zeit begann die Kranke die Haare, besonders in den Achselhöhlen und auf Mons veneris, zu verlieren, so daß die Behaarung an diesen Stellen im Frühling 1907 vollständig fehlte. Die Lichtung der Kopfhaare nahm Patientin erst vor 3—4 Monaten wahr. Der kahle Platz auf dem Kopfe entstand vor 3 Wochen. Die Drüsen waren anfänglich nicht vergrößert — die Kranke wußte wenigstens nichts davon. Erst im laufenden Jahre machte sie der Arzt, welchen sie um Rat gefragt hatte, auf die Vergrößerung einer rechten Halsdrüse aufmerksam. An anderen Stellen sollen sich die Drüsen erst später vergrößert haben. Vor acht Tagen begann die rechte obere Extremität anzuschwellen mit gleichzeitiger Schwächung der aktiven Bewegungen. Die Patientin leidet schon seit längerer Zeit (ungefähr 1 Jahr) an Schlaflosigkeit.

Sie wurde mit Arsen behandelt, jedoch nicht intensiv. Im Dezember vorigen Jahres und im Januar laufenden Jahres verbrauchte sie im ganzen zirka 80 Pillen ohne wesentliche Störungen. Im Frühling laufenden Jahres nahm sie innerhalb 3—4 Wochen Arsentropfen (sol. Fowler).

Die dunkle Färbung der Haut zeigte sich schon lange vor der Anwendung der Arsentherapie.

Gegenwärtig finden wir folgenden Zustand:

Die Haut am ganzen Körper, auch am Gesicht ist hell- oder tiefbraun. Die tiefbraune Färbung finden wir hauptsächlich auf dem Hals und auf den Seitenflächen des Rumpfes. An anderen Stellen des Körpers begegnen wir vorwiegend der hellbraunen Färbung. Die Haut ist auffallend trocken, schuppt aber nicht. An den Streckseiten der Unter- und Oberschenkel und am Vorderarme ist sie verdickt (Kratzen?). An der Haut des Rumpfes und besonders der unteren Extremitäten, hier wieder hauptsächlich auf den Streckseiten, sieht man mehrere platte Papeln oder halbkugelige erbsen- bis bohnengroße, härtliche, schmerzlose, hell- oder tiefrote Knötchen. Manche von ihnen sind frischen Datums, andere wieder befinden sich schon in einem Rückbildungsstadium. Außerdem finden wir noch auf den unteren Extremitäten größere Papeln, welche ungefähr Kronenstückgröße erreichen. Diese Bildungen sind platt aber deutlich über ihre Umgebung erhaben, schmutzigrot oder ganz wie die umgebende Haut gefärbt. Ihre Oberfläche ist manchmal kleinhöckerig, wie warzenartig. Manche von ihnen zeigen Kranzform, was durch die Resorption



des zentralen Teiles der Papel bedingt ist. Es gibt aber nur wenig solche Bildungen.

Auf der vorderen Thoraxfläche sieht man einen unregelmäßig begrenzten tiefroten Hautstreifen, welcher von dem linken Schlüsselbein über das Sternum zur rechten Armhöhle läuft. Die Rötung ist nicht scharf abgegrenzt, sondern verliert sich allmählich in die tiefbraune Färbung der umgebenden Haut. Im Gebiete dieses Streifens ist die Haut auch nicht deutlich infiltriert.

An verschiedenen Körperstellen sieht man noch mehrere runde, kleinere und größere, bis 3—4 *cm* im Durchschnitt messende Närbchen, welche viel heller als die umgebende dunkel gefärbte Haut sind.

Vollständiger Mangel an Haaren in den Armhöhlen und am Mons veneris. Das Kopfhaar ist stark gelichtet, trocken und fällt beim Ziehen leicht aus. Keine Abschuppung. In der Regio occipitalis dex. sieht man eine runde, vollständig kahle, $^3/_4$ handtellergroße Stelle, welche den Raum von der Mittellinie bis zum Processus mastoïdeus einnimmt. Die Haut im Gebiete dieses Kreises hat ein normales Aussehen. Auf der linken symmetrischen Stelle sind die Haare sehr gelichtet, manchmal wie abgebrochen oder an der Haut abgeschert (wie bei Alopecia areata). Auch hier ist die Hautfarbe unverändert geblieben. An beiden Temporalgegenden sind die Haare ebenfalls sehr schütter, die Haut aber scheint ein normales Aussehen zu besitzen.

Die Nägel an den Fingern und an den Zehen sind etwas verdickt, trübe, mit zahlreichen punktförmigen Grübchen bedeckt. Die freien Ränder der Fingernägel sind kurz abgeschliffen, glatt, wie abgefeilt infolge des unaufhörlichen Kratzens.

Das Jucken ist sehr intensiv, es dauert Tag und Nacht. Die Kranke kratzt unaufhörlich. Kältegefühl besteht.

Alle Lymphdrüsen sind bedeutend vergrößert und einzelne von ihnen erreichen Hühnereigröße. Sie bilden Pakete, konfluieren aber nicht und sind schmerzlos. Sie sind hartelastisch. Die rechten und linken Halsdrüsen, ebenso die rechten präaurikulären Drüsen sind bedeutend vergrößert und die Submaxillardrüsen sind palpabel. Die rechten Axillardrüsen bilden ein faustgroßes Paket, die linken sind etwas kleiner. Die Ellbogendrüsen sind tastbar. Die Leisten- und Oberschenkeldrüsen bilden $1^1/_2$faustgroße Pakete.

Es wurden keine bedeutenderen Veränderungen des Knochen- und Muskelsystems festgestellt. Nur die Perkussion des Brustbeins, besonders oberhalb des Manubrium ist schmerzhaft. Die rechte obere Extremität ist etwas verdickt, hauptsächlich der Vorderarm. Der größte Umfang des rechten Armes beträgt 22·5 *cm*, des linken 22 *cm*, des rechten Vorderarmes 25·5 *cm*, des linken 17·5 *cm*. Die Verdickung geschieht auf Kosten der tiefer liegenden Gewebe, denn die Haut selbst ist hier nicht mehr verdickt als auf der linken Seite. Es sind weder Ödem noch Schmerzen vorhanden. Die Muskelkraft ist etwas herabgesetzt.

Außerdem muß ich noch Veränderungen an den Ohren notieren.



Die Haut des rechten Ohres ist etwas verdickt, hauptsächlich in der oberen Hälfte, die Färbung unverändert. Der Ohrknorpel selbst ist etwas verdickt. Diese Verdickung betrifft besonders die obere Hälfte des Helix an seiner Vorderfläche, sowie auch die anliegenden Teile des Anthelix. Die Hinterfläche des Helix scheint weniger verändert zu sein. Der Knorpel ist im allgemeinen deutlich verdickt, ziemlich hart und läßt sich schwer biegen. Er ist beim Drücken etwas schmerzhaft. Die Verdickung des Knorpels ist nicht deutlich abgegrenzt. Das Ganze macht den Eindruck, als ob sich der Prozeß in dem Perichondrium abspiele.

Die linke Ohrmuschel unterlag ganz analogen Veränderungen nur in geringerem Maße und kleinerer Ausbreitung. Hier ist nur die Vorderfläche des Helix ganz am oberen Rande befallen.

Innere Organe: Lungen und Herz ohne sichtbare Veränderungen. Milz vergrößert und hart. Ihre untere Grenze 2 Fingerbreit unterhalb des Rippenbogens. Leber leicht palpabel. Im Harn kein Eiweiß und Zucker. Durchfall seit 2—3 Wochen: 8—12 dünne Entleerungen täglich, Schlaflosigkeit. T. M. 37·1—37·5, Ab. 37·6—38·3, Gewicht 138 Pfund.

Blutuntersuchung (15./IX. 1907): Hb. 62%, rote Blutkörperchen 3,800.000, weiße 62.000. Verhältnis 1 : 61.

Leukozytenformel:

Neutrophile . . . . 14·5
Lymphozyten kleine 68·5, große 11·5 = . . 80
Übergangszellen . . . . 4·5
Eosinophile 1

Klinische Diagnose: Leucaemia lymphatica. Tumores leucaemicae.

Die Kranke verblieb nur bis zum 22./IX. 1907 auf der Abteilung. Während dieser Zeit wurden die Lymph-, Hals-, Leisten- und Oberschenkeldrüsen mit Röntgenstrahlen belichtet.

Am 9./XI. 1907 kehrte die Kranke auf die Abteilung zurück. Im allgemeinen unterschied sich ihr Zustand von dem oben beschriebenen nicht. Hautpigmentierung wie früher, an manchen Stellen etwas heller. Die knötchenförmigen Bildungen sind jetzt viel zahlreicher. Das Jucken ist unerträglich, besonders nachts, so daß die Kranke nur 2—3 Stunden schläft. Die rechte obere Extremität ist etwas dünner (um 1—1½ *cm* im Vergleich mit den oben angegebenen Maßen). Ohren wie oben. Die Haare in der Regio occipitalis sin. und symmetrisch in den Temporalgegenden sind ausgefallen. Die mit Röntgenstrahlen behandelten Lymphdrüsen verkleinerten sich sichtlich. Leber vergrößert, 3 Fingerbreiten unterhalb des Rippenbogens. Milz ebenfalls vergrößert. Ihre obere Grenze liegt in der Höhe der 8. Rippe, unterer Rand 4-Fingerbreiten unterhalb des Rippenbogens. Harn mit spezifischem Gewicht 1·023 enthält kein Eiweiß oder Zucker. Harnsäure 1·28‰.

Die Behandlung bestand hauptsächlich in Injektionen von Natrium cacodylicum (0·10 pro die) und in der Belichtung der Drüsen und der Milz mit Röntgenstrahlen. Außerdem verordnete ich auch Bäder und



äußere Mittel gegen das Jucken. Die Schlaflosigkeit wurde mit Veronal bekämpft. Dank dieser Maßnahmen wurde das Jucken etwas schwächer und der Schlaf besserte sich. Am 16./XI. verließ die Kranke auf eigenen Wunsch das Spital. Sie starb 6 Monate später.

Beobachtung VII. R., 62jähriger Mann, mit Morbus Potti seit Kindheit behaftet. Die Hautveränderungen entstanden vor 3—4 Jahren und der Plaque auf dem Rücken ungefähr vor 1 Jahr. Diese Veränderungen waren von Anbeginn mit Jucken begleitet.

Der pathologische Prozeß tritt am deutlichsten auf den unteren Extremitäten hervor und zwar an den Unterschenkeln von den Knien bis zum Sprunggelenk. Die Haut ist hier etwas verdickt, leicht infiltriert, tiefrot, stellenweise braun schattiert (hyperpigmentatisch). Die Hautoberfläche sondert mäßig Schuppen ab. Auf der Außenfläche der Unterschenkel ist eine deutliche Lichenisation sichtbar. Das Haar ist fast vollständig ausgefallen. Auf den unteren Teilen beider Unterschenkel, vorwiegend über den Fußknöcheln sieht man mehrere kleine warzenartige Bildungen, welche den früher schon ausführlich beschriebenen gleichen. Solche vereinzelt stehende oder zu kleineren Inseln sich gruppierende Bildungen treffen wir auch auf den Rückenseiten der Zehen, und zwar an Stellen, wo die Haut klinisch gesund zu sein scheint.

Die Nägel sind verändert. Sie sind leichtbrüchig und haben zahlreiche längliche Furchen und Grübchen. Leukonychia.

Gleiche nur schwächer ausgeprägte Veränderungen kann man auch an den oberen Extremitäten u. zw. an den Vorderarmen und unteren Hälften der Oberarme sehen. In der Mittellinie des Rückens sieht man einen handtellergroßen Plaque von unregelmäßiger Gestalt. Rechts von der Mittellinie ist er unregelmäßig — rundlich, links — zackig. Der Plaque ist deutlich von der umgebenden gesunden Haut abgegrenzt und etwas platoförmig erhaben. Die Haut ist stark infiltriert von tiefroter Farbe. Die Oberfläche ist glatt. Abschuppung nur beim Kratzen. Keine punktförmigen Blutungen.

Die Hautveränderungen verursachen heftige Juckanfälle. Das Jucken ist am stärksten an den Extremitäten, besonders an den unteren, geringer im Gebiete der Plaques auf dem Rücken, wo die Anfälle häufig beginnen. Früher, als die Veränderungen auf dem Rücken noch nicht vorhanden waren, empfand Patient daselbst auch kein Jucken.

Alle Haare sind gut erhalten, nur auf den Unterschenkeln und auf den Vorderarmen sind sie spärlich und häufig wie kurz über der Haut abgebrochen. Nägel etwas verdickt, trübe, mit Grübchen besetzt. Schwache Keratosis subungualis.

Die Halsdrüsen sind bedeutend vergrößert, einzelne von ihnen erreichen Taubeneigröße. Submaxillardrüsen palpabel. Leisten- und Oberschenkeldrüsen mäßig vergrößert. Sie konfluieren nirgends und sind schmerzlos.

Leber und Milz ohne deutliche Vergrößerung. Harn ohne Zucker und Eiweiß.

Blutuntersuchung: Rote Blutkörperchen 5,010.000, weiße 16.000. Verhältnis 1 : 312.

Neutrophile	28·4%
Lymphozyten kleine 23·3, große 36·3 =	59·6%
Übergangszellen	3·00%
Eosinophile	7·70%
Mastzellen	1·3%

Mikroskopische Untersuchung.

Erster Fall. Frau Alexandra K.

A. Haut. Ich untersuchte Hautstücke, welche aus verschiedenen Gegenden der Körperoberfläche stammten und teils der Kranken noch zu Lebzeiten, teils bei der Autopsie exzidiert wurden. Die Hautveränderungen waren überall fast identisch, deshalb beschreibe ich nicht ein jedes Präparat gesondert, sondern beschränke mich nur auf die Angabe eines synthetischen Bildes.

Die Veränderungen wurden ebenso im Epiderm, wie auch im Korium gefunden.

Die Epidermis ist in toto bedeutend dünner, die interpapillaren Zapfen fehlen meistenteils, daher läuft die untere Grenze der Epidermis fast horizontal. Die mäßig verdickte, stellenweise kompakte, stellenweise aus aufgeschichteten Lamellen zusammengesetzte Hornschicht zeigt deutliche Schuppung. Sie enthält Hornzellen mit gefärbtem Kern. Zwischen den Lamellen sieht man spärlich Leukozyten. Die Körnerschicht ist ebenfalls vorwiegend dünn und aus 1–2 Reihen von platten grobkörnigen Zellen zusammengesetzt. Die Stachelschicht enthält 4–6 Reihen Zellen von nahezu normalem Aussehen. Diese Zellen sind vielleicht etwas kleiner als gewöhnlich und ihre Gestalt ist häufig dem spindelförmigen Typus nahe (abgeplattete Zellen). Die Kerne sind blaß, mit schwach ausgeprägtem Chromatinnetz und enthalten 1—3 stark gefärbte Kernkörperchen. Die Interzellularbrücken sind vorwiegend gut erhalten und die interzellularen Spalten sind deutlich erweitert (leichtes Oedema interspinale). Die Schicht der Basalzellen hat stellenweise ein ganz normales Aussehen. Manchmal jedoch entfernen sich die Zellen jener Schicht vollständig von dem zylinderförmigen Typus und nähern sich mehr der Ge-



stalt der Stachelzellen. Dies sind kuboide Zellen mit rundem, schwach gefärbten Kern. Sie besitzen jedoch keine Stacheln, enthalten aber ziemlich viel rotbraunes Pigment.

Außerdem sieht man im ganzen Epiderm hie und da vereinzelte Wanderzellen.

Die Veränderungen des Koriums sind sehr charakteristisch und lassen sich im allgemeinen als eine diffuse, gleichmäßige, kleinzellige Infiltration bestimmen, welche sich in den oberen Hautschichten befindet und in der Form eines breiten Bandes parallel der Epidermis läuft. Dieses Infiltrat beginnt nicht gleich unter der Epidermis, sondern ist von ihr durch einen schmalen Streifen verhältnismäßig wenig veränderter Haut getrennt. In dieser Schicht kann man geringes Ödem des Bindegewebes, mäßige Erweiterung der Lymphspalten und der Gefäße neben einer gesteigerten Anzahl von Zellelementen feststellen. Unter den Zellen treffen wir hauptsächlich Bindegewebs-, etwas Mastzellen, vereinzelt Lymphozyten und Leukozyten.

Das eigentliche Infiltrat hat, wie oben erwähnt, die Gestalt eines parallel der Epidermis laufenden Bandes, welches 5—6 mal so breit als die Epidermis ist. Die untere Grenze dieses Infiltrates ist ziemlich scharf von den tieferen Hautschichten getrennt. Das Infiltrat selbst ist auf den ersten Blick täuschend einem Lymphgewebe ähnlich. Sein Bau ist folgender: Das Gerüst des Infiltrates ist aus einem sehr feinen Bindegewebsnetz zusammengesetzt, welches deutlich bei der Färbung z. B. nach van Gieson zum Vorschein kommt. Die kleineren und größeren Maschen dieses Netzes sind dicht mit den Infiltrationszellen ausgefüllt. Dies sind runde Zellen, sog. kleine Lymphozyten, mit einem runden, stark gefärbten Kern und schmalem Protoplasmasaum. Durch Vergleichung dieser Zellen mit zweifellosen Lymphozyten (Lymphdrüse) kann man sich leicht versichern, daß man es in diesem Fall mit typischen Lymphozyten zu tun hat. Aus solchen kleinen Lymphozyten besteht also die Infiltratmasse, ein Umstand, der diesem pathologischen Gewebe ein ganz einheitliches monomorphes Aussehen verleiht und es als ein lymphatisches Gewebe charakterisiert. Von anderen Zellarten kann man in diesem Infiltrat hie und da vereinzelte Mastzellen und nur manchmal einen



eosinophilen Leukozyten finden. Bindegewebszellen sitzen nur an den Gerüstbalken und an den Wandungen der nächstbenachbarten Blutgefäße.

Das beschriebene pathologische Gewebe ist ziemlich reichlich vaskularisiert. Es wird in verschiedenen Richtungen von kleinen und mittleren Blutgefäßen mit bedeutend verdicktem Endothel durchzogen. Das Lumen der Blutgefäße ist mitunter erweitert und mit Lymphozyten nebst roten Blutkörperchen angefüllt. Die eigentlichen Grenzen der Blutgefäße schwinden jedoch z. T. und werden durch ein unmittelbares Konfluieren mit dem umgebenden Infiltrat verwischt. Im Gebiete des Infiltrates unterlag das elastische Gewebe stellenweise fast vollständiger Vernichtung. Auch in dem Streifen, welcher das Infiltrat von der Epiderm trennt, ist es quantitativ vermindert. Das elastische Gewebe der Blutgefäße ist gut erhalten.

In den tieferen Schichten des Koriums weist das Bindegewebe keine bedeutenden Veränderungen auf. Nur mitunter scheinen die Bindegewebsbündel dichter und mehr homogen zu sein. Das elastische Gewebe ist im allgemeinen hier gut erhalten. Hie und da sieht man kleinere oder größere, rundliche Zellherde und Streifen, deren Bau identisch mit dem des diffusen subepidermalen Infiltrates ist. Diese Herde kann man am besten als Lymphozytenherde bestimmen. An mehreren Punkten grenzen sie an das oben beschriebene subepidermale diffuse Infiltrat oder konfluieren mit demselben. Solche Herde sind nicht unbedingt an Blutgefäße gebunden, obwohl sie gerne um die letzteren oder in ihrer nächsten Nachbarschaft sich gruppieren. Den reichlichsten Anhäufungen von Lymphozyten begegnete ich um die Knäuel der Schweißdrüsen herum. Die Blutgefäße der tieferen Hautschichten unterlagen ebenfalls Veränderungen, hauptsächlich dort, wo mit ihnen die oben erwähnten Lymphozytenherde verbunden sind. Am wenigsten sind die mittleren und größeren Venen verändert. Die Arterien, besonders die kleineren und mittleren, besitzen ein stark geschwelltes Endothel, eine deutliche Verdickung der Muskularis und eine übernormale Anzahl von Zellen in der Adventitia. Es sind dies hauptsächlich Bindegewebszellen. Die Zahl der Lymphozyten ist hier verhältnismäßig gering. Die



größten Veränderungen finden wir jedoch in den sogen. Übergangsgefäßen. Ihre Wandungen sind im allgemeinen bedeutend verdickt. Das aus hohen protoplasmareichen Zellen mit gut gefärbtem Kern zusammengesetzte Endothel scheint manchmal in 2 Reihen über einander geschichtet zu sein. Rings um diese Gefäße mit gut erhaltener Elastika sieht man deutlich kleinzellige, fast ausschließlich aus Lymphozyten zusammengesetzte Infiltrate.

Die Drüsenorgane der Haut sind einer allmählichen Vernichtung unterlegen. Talgdrüsen habe ich nirgends vorgefunden. Die Haartaschen sind gut erhalten, obwohl haarlos. Hie und da inmitten des diffusen Hautinfiltrates kann man verkümmerte Follikelreste treffen. Auch die Schweißdrüsen sind einer allmählichen Atrophie anheim gefallen. Schweißdrüsenausführungsgänge waren nicht zu sehen und die Zahl der Knäueldrüsen scheint auch vermindert zu sein. Die erhaltenen Knäuel der Lymphdrüsen sind, wie oben erwähnt, stets mit einer sehr reichlichen Lymphozyteninfiltration umgeben. Die Knäuel selbst sind stellenweise zystisch erweitert, vorwiegend jedoch klein und mit einem in Degeneration begriffenem und sich loslösendem Epithel ausgekleidet. Das Lumen solcher Knäuel ist manchmal vollständig mit abgehobenen Epithelzellen und mit kleinkernigem Detritus ausgefüllt.

B. Papillomatöse Bildungen. Ich untersuchte einige kleinere und größere dieser Bildungen. Diese letzteren gehören schon, genau genommen, zu der Kategorie kleiner Knötchen. Sie befanden sich auf einer veränderten, schuppenden, geröteten und infiltrierten Haut. Diese Bildungen wurden samt der umgebenden Haut exzidiert. Ihr Bau war überall identisch.

Die eine solche papillomatöse Bildung umgebende Haut ist vollständig so verändert, wie ich es soeben beschrieben habe. Wenn wir also die Schnitte von der Peripherie zum Zentrum des Präparates durchmustern, so sieht man eine dünne Epidermis und einen breiten Streifen von diffuser, aus Lymphozyten zusammengesetzter Infiltration. An einer Stelle verändert sich dann das Bild. Die Epidermis verdickt sich ziemlich plötzlich in allen ihren Schichten und zeigt das Bild



der Akanthosis. Die Bindegewebsschicht zwischen dem Epiderm und dem subepidermalen Infiltrate wird hier deutlich breiter und das Infiltrat selbst ist wie in die Tiefe der Haut geschoben, weshalb die untere, sonst fast horizontal verlaufende Grenze des Infiltrates sich hier nach unten verwölbt.

Die Einzelheiten dieses mikroskopischen Bildes sind folgende:

Im Gebiete der „papillomatösen Bildung" wächst die Epidermis zu einer ganzen Reihe niedriger und höherer Kegeln aus, welche manchmal infolge der Bildung von Seitensprossen verzweigt aussehen. Die Hornschicht ist bedeutend verdickt und zeigt auf der Oberfläche Abschuppung. Die Kernschicht ist gewöhnlich aus 6—8 Reihen von reichlich mit Keratohyalin versehenen Zellen zusammengesetzt. Das Stratum Malpighii unterlag einer wesentlichen Verdickung. Es bildet zahlreiche interpapillare Zapfen, welche ziemlich tief in die Haut eindringen und die Gestalt nicht nur eigentlicher Zapfen, sondern auch langer, dünner Säulen oder breiter, solider Blöcke haben. Die Zellen der Stachelschicht besitzen leicht färbbare Kerne, welche manchmal von sichelförmigen Vakuolen umgeben sind. Die Interzellularbrücken sind gut erhalten, obgleich die interspinalen Spalten viel breiter als gewöhnlich sind (schwaches interspinales Ödem). Die Basalschicht besteht aus 1—2 Reihen von Zellen mit gut gefärbten Kernen. Hier kann man häufig karyokinetische Figuren vorfinden. In der ganzen Epidermis sieht man viele Wanderzellen.

Im Gebiete der „papillomatösen Bildungen" befindet sich eine Papillarschicht, was dem Bilde einer Akanthosis entspricht. Die Papillen sind vorwiegend hoch und dünn. Ihr Bindegewebe und das der subpapillaren Hautschicht ist ödematös. Spalten und Lymphgefäße bedeutend erweitert. Die Blutgefäße sind ebenfalls dilatiert und stellenweise mit Blut erfüllt. In ihrem Lumen sieht man mehrere vielkernige Leukozyten (neben Lymphozyten). Die Zahl der Zellelemente des Bindegewebes ist viel größer als normal. Es sind hier Bindegewebszellen, Lymphozyten und Leukozyten vorhanden. Jedoch bilden weder Lymphozyten noch Leukozyten eine größere Anhäufung.

Das Zellinfiltrat, welches in den früheren Bildern als ein

ununterbrochenes Band zog, ist im Gebiete der „papillomatösen Bildung“ nach unten geschoben und in einzelne Herde geteilt. Es sind große runde Herde, welche nahe aneinander liegen, doch durch bindegewebige Septa deutlich getrennt sind. Diese Herde reichen bis tief an die Grenze des Unterhautgewebes und machen so angehäuft in toto den Eindruck eines lobulären Tumors. Diese Herde bestehen fast ausschließlich aus Lymphozyten; in der Mitte einiger von ihnen sieht man Überreste von Haarfollikeln, mitunter von Fremdkörperriesenzellen begleitet.

Diese Details beweisen, daß die oben beschriebenen papillomatösen Knötchen und Tumoren teils durch Anhäufung, teils durch Vereinigung einzelner Herde entstanden sind. Die diffusen Hautinfiltrate (Beob. I) entstehen wahrscheinlich auch durch allmähliches Konfluieren einzelner Lymphozytenherde, was auch die anderen Präparate bezeugen, welche ich noch unten besprechen will.

C. Aus der Gegend der linken Augenbraue exzidierte Haut (post mortem). In der Gegend beider Augenbrauen war die Haut verdickt, hart, flach-wallartig erhaben. Sie unterschied sich von der Umgebung durch ihre intensiver rote Färbung.

In diesem Präparat haben die Veränderungen des Koriums ein besonderes Interesse für uns.

Unter der wie gewöhnlich verdünnten Epidermis sieht man ein diffuses Infiltrat, welches in Gestalt eines breiten Streifens läuft und aus Lymphozyten zusammengesetzt ist. Unterhalb desselben in den tieferen Schichten des Koriums finden wir zahlreiche runde Zellherde von kleiner bis zu sehr großer Form. Stellenweise vereinigen sich die Herde miteinander. Die großen entstanden wahrscheinlich durch Konfluieren vieler kleinerer. In mehreren Punkten berühren und vereinigen sich die Herde mit dem Streifen des subepidermalen Infiltrates. Der Bau der Herde ist mit dem der oben angeführten Beschreibung identisch. Eigentümlich ist die große Anzahl von Lymphgefäßen, welchen wir häufig in den Herden begegnen. Diese Gefäße sind erweitert mit geschwellten Endothelzellen und stellenweise mit Lymphozyten ausgefüllt. Gleiche

Gefäße außerhalb der Herde fand ich hier in dem Korium nicht. Die Blutgefäße sind verändert, wie ich es schon oben beschrieben habe. Die Haarfollikeln sind hier sehr zahlreich, obwohl sie keine Haare enthalten. Einige von ihnen haben ein normales Aussehen; in anderen sind die Haarscheiden sehr verdünnt; das Lumen der Follikeln ist erweitert und mit Hornmassen, Detritus und dem Anschein nach mit Fett ausgefüllt. Dieses letztere verschwand fast vollständig bei den verschiedenen Verfahren, welchen die Präparate und Schnitte unterlagen. Die Haarfollikeln sind von reichlichem lymphozytären Infiltrat umgeben und unterliegen stellenweise einem allmählichen Schwunde. Talgdrüsen wurden nicht vorgefunden.

Es soll noch betont werden, daß wir in den oberen Schichten des Koriums reichliches Pigment vorfanden, seltener intrazellulär (Chromatophoren), häufiger außerhalb der Zellen, in Gestalt von kleineren und größeren Körnern und Schollen.

In den Basalzellen der Epidermis kann man ebenfalls reichlich rotbraunes Pigment sehen.

D. Aus dem Ohrläppchen wurde bei der Autopsie ein Stück zwecks mikroskopischer Untersuchung exzidiert. Die von hier stammenden Präparate unterscheiden sich im allgemeinen von den sub *C.* Skizzierten fast nicht.

Leber. Lobulärbau gut erhalten. Das Protoplasma der Leberzellen ist deutlich trübe, ihre Kerne färben sich gut. Die kapillaren Blutgefäße sind erweitert, stellenweise dicht mit roten Blutkörperchen angefüllt. Man sieht zerstreut viele Pigmentkörner und -Schollen. Eine besondere Aufmerksamkeit lenkt auf sich die Anwesenheit mehrerer kleiner, aus runden Zellen zusammengesetzter Knötchen in der Leber. Diese runden, seltener ovalen Knötchen sind scharf von dem umgebenden Lebergewebe abgegrenzt. Sie befinden sich rings um die Zweige der Vena portae und bestehen aus einer reichlichen Anhäufung von Lymphozyten mit stark gefärbtem runden Kern, welcher von einem schmalen Protoplasmasaum umgeben ist. Wir haben es also mit typischen Lymphomen der Leber zu tun, welchen wir in diesem Organ gewöhnlich bei der Leukämie und Pseudoleukämie begegnen. Ich will noch hinzufügen, daß



die Lymphozyten, aus welchen diese Lymphome bestehen, sich in Nichts von den in der Haut beschriebenen unterscheiden.

Milz. Kapsel und Milzbalken etwas verdickt. Die Pulpa weist die Erscheinungen einer Hyperplasie des Lymphgewebes auf. Hie und da sieht man runde, manchmal ziemlich große Knötchen, welche den Malpighischen Körperchen entsprechen und aus Lymphozytenhaufen zusammengesetzt sind. Diese Knötchen sind mit den beschriebenen Lymphomen der Leber identisch.

Der Pigmentgehalt der Milz ist stark vergrößert.

Nieren. Neben gewöhnlichen Erscheinungen einer Nephritis parenchymatosa chronica sieht man hier eine reichliche lymphozytäre Infiltration des interstitiellen Gewebes. Dieses Infiltrat ist häufiger in der Medullar- als in der Rindenschicht und ist von vorwiegend diffusem Charakter. Das dichteste Infiltrat habe ich an den Pyramidenbasen und längs der Tubuli recti gefunden. Viel seltener nimmt die Infiltration die Gestalt sehr kleiner runder Haufen an, welche ausschließlich aus Lymphozyten bestehen. (Lymphoma.)

Dort, wo die Infiltration sehr reichlich ist, sind die Blutgefäße gewöhnlich bedeutend erweitert und mit roten Blutkörperchen ausgefüllt.

Lymphdrüsen. Ich untersuchte mehrere kleinere und größere Lymphdrüsen, welche verschiedenen Körperregionen entnommen waren. Die Veränderungen waren stets die gleichen. Diese Drüsen büßten ihren eigentümlichen charakteristischen Bau ein. Schon auf den ersten Blick konnte man feststellen, daß die Zellelemente eine bedeutende Vermehrung erfahren haben. Die Lymphräume sind so dicht mit runden Zellen ausgefüllt, daß es unmöglich ist, die Lymphbuchten von den Medullarzügen zu unterscheiden. Überall sieht man nur eine einheitliche Zellenmasse, deren Mehrzahl zu dem Typus sogen. kleiner Lymphozyten gehört. Großen Lymphozyten mit schwach sich färbendem Kern begegnete ich verhältnismäßig selten, noch weniger den polynukleären (2—5) Zellen. Die Blutgefäße sind erweitert und mit Blut gefüllt. Frische Blutergüsse sind nicht selten. Hie und da kann man ziemlich reichliche Körner und Schollen von gelbem und rotbraunem Farbstoff finden.



II. Fall. Kelmann K. Es wurde zwecks mikroskopischer Untersuchung die Haut aus dem linken Unterschenkel, aus dem rechten Vorderarm in der Nähe des Ellbogens, sowie auch Teile eines papillomatösen Tumors (Unterschenkel) exzidiert. Was diesen letzten anbelangt, so unterscheidet sich sein Bau nicht im geringsten von dem im Falle I beschriebenen. Das Infiltrat ist hier nur sehr tief und erreicht das Unterhautgewebe. Dasselbe läßt sich auch von der Haut des Unterschenkels sagen. Die Präparate sind mit den sub *A* beschriebenen im Falle I identisch, deshalb beabsichtige ich nicht sie gesondert zu besprechen. Ich will nur erwähnen, daß ich hier in dem Hautinfiltrat etwas mehr eosinophile Leukozyten als bei A. K. gefunden habe.

Die Haut des Vorderarmes ist viel weniger als die des Unterschenkels verändert. Augenscheinlich haben wir es hier mit rezenteren Krankheitsstadien zu tun (vgl. Fall III und IV). Die Oberhaut ist im allgemeinen dünner als normal. In der etwas verdickten Hornschicht finden Erscheinungen von Hyperkeratosis und seltener von Parakeratosis statt und die Oberfläche schuppt sichtbar ab. Die Schicht der Stachelzellen hat fast dieselben Eigenschaften wie im Falle I. Die Papillen sind stellenweise vollständig verstrichen, stellenweise dagegen etwas verlängert.

In der Papillarschicht kann man ein leichtes seröses Ödem feststellen, wobei die Zahl der Zellelemente deutlich vergrößert ist. Hier sieht man Bindegewebszellen, Lymphozyten, einzelne Leukozyten und unter ihnen viele eosinophile. In den subpapillaren und in den tieferen Schichten des Koriums finden wir Infiltrate, welche in Form von runden Herden und Zügen rings und längs der etwas erweiterten Blutgefäße sich sammeln. Den Hauptteil dieser Infiltrate bilden Lymphozyten mit rundem, stark gefärbtem Kern, welcher von einem schmalen Plasmasaum umgeben ist. Die Zahl der Bindegewebszellen ist verhältnismäßig sehr gering (vorwiegend in der Nähe von Blutgefäßen), eosinophile Leukozyten treffen wir dagegen viel mehr als in den Präparaten des Falles I an. Ein gleiches, vorwiegend sehr reichliches Infiltrat sehen wir auch um die Knäuel der Schweißdrüsen. Außerdem findet man in der ganzen Haut



zwischen den Infiltraten eine übernormale Anzahl fixer Bindegewebszellen, wenig eosinophile und vereinzelte Mastzellen.

III. Fall. Sophie R. Es wurde die reichlich mit winzigen papillomatösen Bildungen besäte Haut des Fußrückens untersucht. Sie hatte ein chagriniertes Aussehen. Die hier vorgefundenen Veränderungen sind den in der Beobachtung I beschriebenen analog. Im gegebenen Falle jedoch sind sie nicht so intensiv, besonders in dem Korium. In der Epidermis fällt vor allem eine bedeutende Hyperplasie der interpapillären Zapfen auf, welche tief in das Korium eindringen. Demzufolge entsteht eine ganze Reihe kegelförmiger Bildungen, welche mehr oder weniger über die Oberfläche der umgebenden Haut erhaben sind. Die Epidermis selbst unterlag im Gebiete dieser kegelförmigen Auswüchse stärkeren Veränderungen. Die Hornschicht ist bedeutend verdickt mit deutlichen Erscheinungen von Hyper- und Parakeratose. Diese letztere kommt besonders deutlich in den Vertiefungen zwischen den Kegeln zum Vorschein. Die Kernschicht besteht aus 6—8 Reihen von großen Zellen, welche reichlich Keratohyalin enthalten. Die Stachelschicht ist breit, was natürlich mit der Hyperplasie der intrapapillaren Zapfen im Einklang steht. Stellenweise tritt hier ein interzelluläres Ödem hervor. In den basalen Zellen lassen sich ziemlich zahlreiche karyokinetische Figuren sehen.

Hautpapillen übermäßig verlängert, hie und da verzweigt. Das Bindegewebe der Papillarschicht ist etwas ödematös, die Zahl der fixen Bindegewebszellen ist deutlich vermehrt. Es werden hier auch einzelne wenige Leukozyten, vorwiegend eosinophile, sichtbar. In den subpapillaren, sowie auch in den tieferen Schichten des Koriums sind zahlreiche Zellherde verstreut, welche sich fast ausschließlich rings um die Blutgefäße lokalisieren. Diese Herde bestehen aus Lymphozyten, welche hier so zahlreich auftreten, daß sie den Charakter des Zellinfiltrates bestimmen. Es kann auch sicher gesagt werden, daß diese Herde ausschließlich aus solchen Zellen gebildet sind, so daß ihr Aussehen vollständig an die kleinen Lymphome z. B. der Leber erinnert. Die Ähnlichkeit wird um so größer, als man in diesen Herden beständig ein feines bindegewebiges Retikulum finden kann, welches besonders bei spezieller Fär-



bung z. B. nach van Giesson sichtbar wird. In anderen Herden finden wir neben Lymphozyten auch Bindegewebszellen (junge Formen) und spärlich eosinophile Leukozyten. Hie und da kann man auch eine einzelne Plasmazelle vorfinden (Folgen der Dermatitis artefacta?).

Das Lumen der Blutgefäße selbst ist etwas erweitert, das Endothel ein wenig geschwellt, aus ziemlich hohen Zellen mit gut sich färbendem Kern zusammengesetzt. Diejenigen der Gefäße, um welche die Lymphozytenherde noch nicht gebildet sind, besitzen eine sehr breite Adventitia, in welcher man neben Bindegewebszellen auch zahlreiche Lymphozyten auffinden kann.

Außerhalb der Herde unterscheidet sich das Bindegewebe der Haut von Normalem fast gar nicht. Die fixen Bindegewebszellen sind vielleicht zahlreicher als gewöhnlich. In der subpapillaren Schicht fand ich auch etwas Farbstoff außerhalb der Zellen.

IV. Fall. Peter S. Es wurde für die Untersuchung ein Hautstück von dem Vorderarme dort, wo ziemlich deutliche Lichenisation stattfand, exzidiert.

Die hier vorgefundenen Veränderungen entsprechen denjenigen, welche ich in den Fällen II und III zu konstatieren vermochte (die papillomatösen Auswüchse ausgenommen). Die Epidermis ist wie im Falle II verändert mit dem Unterschiede, daß hier eine Hyperplasie der interpapillaren Zapfen beständig und deutlich hervortritt und parallel mit ihr eine Verlängerung der Papillen selbst. Diese Erscheinungen könnten der klinisch konstatierten Lichenisation entsprechen.

Was nun das Korium anbelangt, so soll betont werden, daß das mikroskopische Bild hier mit dem bei den Fällen II und III angegebenen fast identisch ist (die papillomatösen Bildungen ausgenommen). Somit brauchen diese Präparate nicht besonders beschrieben zu werden.

Die knötchenförmigen Infiltrate in der Trochanterengegend und auf den Oberschenkeln („Streifen") konnten mikroskopisch leider nicht untersucht werden, da der Kranke eine Exzision verweigerte.

V. Fall. Stanislaus S. Ich untersuchte Hautstücke, die den diffusen Veränderungen der Bauchgegend entnommen wurden.




Die von hier stammenden Präparate sind mit den in dem Falle II (Kelmann K.) beschriebenen identisch. Die Epidermis weist in beiden Fällen vollständig gleichartige Veränderungen auf. Das Infiltrat beginnt wie gewöhnlich erst in der subpapillaren Schicht und reicht ziemlich tief, indem es entweder in Gestalt einzelner Herde um die Blutgefäße herum, oder in Gestalt mehr diffuser Infiltrate auftritt. Man kann sich leicht überzeugen, daß diese Infiltrate durch Konfluieren einzelner Herde entstehen. Ringsum die Knäuel der Schweißdrüsen kann man auch hier eine sehr reichliche Infiltration finden. Die Infiltrationsherde bestehen, wie gewöhnlich, fast ausschließlich aus Lymphozyten. Neben ihnen sieht man etwas Bindegewebs- und einzelne Plasmazellen. Eosinophilen Zellen begegnete ich hier nicht.

Das elastische Gewebe unterlag im Gebiete der Herde und der diffusen Infiltrate einer sichtbaren Verminderung.

Haarfollikel vorwiegend gut erhalten.

VI. Fall. Anna P. Hier untersuchte ich nur die Haut aus dem Gebiete der kahlen Stelle des Kopfes aus der Regio occipitalis sin. Diese Haut war vollständig normal, wenn der Haarmangel und ein gewisses atrophisches Aussehen der Haarfollikel nicht in Rechnung gezogen werden. In dieser Haut fand ich keine Infiltrate.

Die Kranke gestattete — zu meinem Bedauern — nicht eine Exzision aus anderen Körperteilen.

VII. Fall. R. wurde mikroskopisch nicht untersucht (praxis privata).

Wie aus dem oben Beschriebenen zu ersehen ist, hatten wir es unter 7 Beobachtungen 2 mal mit Leucaemia lymphatica und 5 mal mit sogenannter Pseudoleucaemia zu tun gehabt. Den I. Fall rechne ich zur Leucaemia lymphatica. Freilich wies das Blut anfänglich nur diejenigen Veränderungen auf, welche einer relativen Lymphozytose eigen sind, doch im späteren Verlauf änderte sich die Blutzusammensetzung ständig und allmählich nach der Richtung einer absoluten Lymphozytose zu, so daß das Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen bei der letzten Untersuchung (am 7./VI. 1909) schon 1 : 65 war, bei einer Gesamtzahl von 54.000 weißen und



bei 84% Lymphozytose (vgl. Tafel IV). Es soll jedoch betont werden, daß man eine solche Teilung der besprochenen Krankheitsprozesse in leukämische und pseudoleukämische heute für wenig begründet annehmen muß. Denn vor allem ist der frühere Begriff von Pseudoleukämie viel beschränkter durch die Ausscheidung der Lymphosarkomatosis Kundrat und der Lymphogranulomatosis Paltauf-Sternberg. Außerdem bewiesen die hämatologischen Untersuchungen neuester Zeit, daß zwischen Leukämie und Pseudoleukämie kein prinzipieller qualitativer Unterschied existiert, sondern nur quantitative Unterschiede vorhanden sind, welche sich in der Weise ausdrücken, daß im ersten Falle eine absolute, in dem zweiten eine relative Lymphozytose stattfindet. Wenn wir noch überlegen, daß in beiden Reihen von Fällen die Symptomatologie identisch, die makro- und mikroskopischen Veränderungen gleichartig sind und daß der Übergang der Pseudoleukämie in eine Leukämie bekannt und konstatiert ist (Askanazy, Banti, Pinkus, vgl. auch meinen I. Fall), so wird es ganz begreiflich, daß die Pseudoleukämie als ein aleukämisches (subleukämisches) Vorstadium in der Entwicklung der Leukämie betrachtet werden soll.

Nach diesen Voraussetzungen werde ich bei der Betrachtung meiner Beobachtungen keinen prinzipiellen Unterschied zwischen Pseudoleukämie und Leukämie machen und das um so mehr, als die dermatopathologischen Veränderungen in beiden Fällen vollständig identisch sind. Ich will jedoch gewisse unbedeutende Unterschiede und Eigentümlichkeiten an gebührenden Stellen besprechen. Nun kann man die Hautveränderungen in zwei Gruppen einteilen.

Die eine umfaßt die knotenartigen Bildungen, die sogenannten leukämischen Tumoren, welche nach manchen Angaben am häufigsten bei der Leukämie vorkommen und gewöhnlich hier d'emblée auftreten, am liebsten aber dem Gesichte aufsitzen und zwar in der Augenbrauengegend, auf der Nase, auf den Wangen, auf den Lippen, auf dem Kinn und auf den Ohrmuscheln. Auch die Lokalisation auf dem Rumpf und auf den Extremitäten ist nicht selten. Dies sind intra- und subdermale, hanfkorn- bis hühnereigroße Tumoren, die mit der Haut ver-



schiebbar, vorwiegend schmerzlos und nicht juckend sind. Sie besitzen selten Neigung zur Ulzeration.

Eine zweite viel umfangreichere Gruppe umfaßt die mehr diffusen, manchmal generalisierten Hautveränderungen von dem Typus einer Erythrodermie, deren Aussehen sich der Dermatitis exfoliativa Wilson-Brocq nähert oder was noch häufiger — deren Verlauf einer Pityriasis rubra Hebrae ähnlich ist. Sie sind gewöhnlich von Jucken begleitet. Solchen Erythrodermien begegnen wir gewöhnlich bei der Pseudoleukämie. In dieselbe Gruppe rechnen wir auch die mehr oder weniger diffusen und juckenden, platten, glatten oder schuppenden Hautinfiltrate, welche das Aussehen eines trockenen oder vesikulösen und nässenden Ekzems besitzen, manchmal wieder in Gestalt von psoriasiformen Plaques (Erythrodermia psoriatiformis) auftreten oder gar an luetische Veränderungen erinnern. Hierzu gehören auch die erythematösen und urtikariellen Exantheme, die papulösen von dem Typus eines Prurigo u. a. [Leukaemides (Audry) oder Prurigo lymphadenica (Buschke).]

Zuletzt sollen noch die allgemeinen Störungen der Pigmentbildung und Verteilung, die Schweißabsonderungsanomalien und dergleichen erwähnt werden.

Fast alle bei der Leukämie zitierten Hautveränderungen sind von spezifischer Natur. Nur bei den sogenannten Leukämiden tritt das Entzündungselement in den Vordergrund. Es soll aber betont werden, daß auch hier genaue mikroskopische Untersuchungen bewiesen haben, daß sich unter den Bläschen oder Papeln ein spezifisches Infiltrat befinden kann. Beispiel dessen können die Untersuchungen Dubreuilhs dienen, welcher in einem Knötchen von Prurigo lymphademica Lymphozytenherde in den tiefen Hautschichten und im Unterhautgewebe ringsum die Knäueln der Schweißdrüsen vorfand.

Wie aus dem oben Gesagten zu ersehen ist, zeichnen sich die leukämischen Hautveränderungen durch eine große Mannigfaltigkeit aus und es kommt nur selten vor, am häufigsten vielleicht noch bei den Tumoren, daß im gegebenen Falle nur ein Typus dieser Veränderungen beobachtet wird. Durchwegs begegnen wir aber mehreren Typenverbindungen, was natürlich



eine Vielgestaltigkeit der Hautveränderungen in jeder einzelnen klinischen Beobachtung zur Folge hat. Diese für die klinische Diagnose sehr wichtige Polymorphie ist für die Leukämie der Haut sehr charakteristisch. Sie kam auch in meinen oben zitierten Beobachtungen zum Vorschein, wo folgende Formen der leukämischen Hautveränderungen auftraten.

I. Leukämische Tumoren.

In ihrer reinen Gestalt beobachtete ich diese Bildungen in dem Fall VI (lymphatische Leukämie). Sie hatten die Form von halbkugeligen erbsen- bis guldenstückgroßen Knoten. Sie schwanden von selbst, atrophische Hautveränderungen hinterlassend. Manche Knötchen resorbierten sich in ihren zentralen Teilen, was die Bildung von kreisförmigen Effloreszenzen zur Folge hatte. In diesem Falle hatten wir es auch mit einer diffusen knotenartigen Hautinfiltration der beiden Ohrmuscheln zu tun, welche an einer Stelle so tief war, daß ich den Eindruck hatte, als ob das Infiltrat das Perichondrium erreiche oder gar vielleicht in ihm lokalisiert sei. Die Haut oberhalb dieses Infiltrates war nicht gerötet.

In anderen Fällen zeigten sich die tumorartigen Bildungen fast ausschließlich auf einer schon veränderten Haut, welche das Aussehen einer Erythrodermie aufwies. Dies waren, die Beobachtung I ausgenommen (Leukaemia lymphat.), alle Fälle von Pseudoleukämie. In der Beobachtung I sahen wir typische Lokalisationen der Infiltrate und der leukämischen Tumoren auf dem Gesicht (Augenbrauengegend, Nase, Oberlippe, Wange, Ohren) neben zahlreichen intra- und subkutanen Knoten hauptsächlich auf den Extremitäten. Besonders charakteristisch waren die Knoten auf den Ohrmuscheln. Der runde taubeneigroße Tumor der rechten Ohrmuschel war wie aus einzelnen Herden zusammengesetzt und die kirschkerngroßen Knötchen der linken Ohrmuschel waren rosenkranzförmig längs des äußeren Randes des Helix und auf dem Oberläppchen angeordnet. Außerdem befanden sich intra- und subkutane Tumoren auf den Extremitäten und ziemlich vaste knotenförmige Infiltrate auf der inneren Fläche der Oberschenkel. Gleichartigen Infiltraten (tumeurs en nappes) begegnete ich

auch in dem Falle II, wo sie sich symmetrisch auf der inneren Fläche beider Unterschenkel befanden, und im Falle IV auf den Oberschenkeln und in der Trochanterengegend. Die vereinzelten auf den Extremitäten verstreuten halbkugeligen oder mehr platten papelartigen Knötchen unserer pseudoleukämischen Fälle (siehe Beobachtungen II und IV) wurden ebenso wie bei der Leucaemia lymphat. (Beobachtung VI) von selbst resorbiert.

Eine besondere Aufmerksamkeit möchte ich auf die papillomatösen Effloreszenzen und Tumoren lenken, welchen ich so oft in meinen Beobachtungen bei den leukämischen wie pseudoleukämischen Bildungen begegnete (vgl. Beobachtungen I, II, III, IV und VII). Auf den Rückenflächen der Finger und der Zehen, in der Handwurzel- und Knöchelgegend auf einer erythrodermatisch veränderten, seltener scheinbar gesunden Haut (Beobachtung VII) entstanden mehrere kleine papillomatöse Bildungen. Die winzigsten waren 0·25—0·50 *mm* hoch und von einer schmutziggrauen oder bräunlichen Farbe. Die größeren erreichten eine Höhe von 1, seltener 2 *mm*. Diese letzteren waren an der Basis rötlich und in ihren verhornten oberen Partien schmutzigbraun, am häufigsten schmutziggrünlich. An manchen Stellen, z. B. auf den Fingern, waren diese Bildungen auf größere Flächen so dicht gesäet, daß die Haut ein chagriniertes Aussehen bekam. An anderen Stellen wieder waren sie zu Gruppen gesammelt, welche runde bis zu 1 *cm* im Durchschnitt messende Plaques bildeten. Solchen Bildungen begegnete ich hauptsächlich auf den Fußrücken, in der Knöchelgegend und manchmal in dem unteren Viertel des Unterschenkels. Die papillomatösen Bildungen waren in den Plaques besonders dicht und hoch (1—2 *mm*). Ihre schmutziggrünliche Farbe verlieh der ganzen Gruppe diese Schattierung, weshalb diese Inseln besonders deutlich auf der rot-bläulichen kranken Haut hervortraten.

Als ein weiteres Entwicklungsstadium dieser papillomatösen Effloreszenzen sind Bildungen zu betrachten, welche an gewöhnliche Papillome erinnern. Sie schwankten zwischen Nadelkopf- und 5-Hellerstückgröße. Sie waren hauptsächlich am Rumpf, auf Bauch, Brustdrüsen und Rücken und verhältnismäßig seltener auf den Extremitäten, an den Handwurzeln,



Gesäß, Armen, Leistenfalte und Knöchelgegend lokalisiert. An der Handwurzel- und Knöchelgegend befanden sich die Papillome häufig inmitten von den oben beschriebenen papillomatösen Bildungen, was den Übergang dieser Letzteren in die Ersten zu beweisen scheint.

Eine folgende Stufe in der Entwicklung dieser Bildungen scheinen die in den Beobachtungen I und II beschriebenen Tumoren einzunehmen. Dies waren bohnen- bis walnuß- und gar hühnereigroße Tumoren, von halbkugeliger Gestalt, welche der kranken Haut breit aufsaßen. Sie erreichten das Unterhautfettgewebe, was leicht durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt werden konnte. Die Tumoren waren hart und schmerzlos, nur manchmal druckempfindlich. Ihre Oberfläche war uneben, mit papillomatösen Bildungen bedeckt, schmutziggrau. Ich habe solche Tumoren in der Knöchelgegend, auf den Unterschenkeln, in der Kniekehle, auf dem Gesäß und auf dem Rücken gefunden. Es soll aber deutlich betont werden, daß eine genaue Abgrenzung zwischen solchen kleineren Tumoren und größeren Papillomen weder klinisch noch mikroskopisch durchgeführt werden kann. Der Übergang der Einen in die Anderen geschieht vollständig unmerkbar, so daß es fast als eine Tatsache angesehen werden kann, daß sich die Tumoren aus den Papillomen durch deren allmähliches Anwachsen bilden. Dies konnte besonders im Fall I beobachtet werden (siehe den Rücken). Man kann noch annehmen, daß die Tumoren manchmal aus den oben beschriebenen papillomatösen Plaques („Inseln") durch ein allmähliches Anwachsen und Konfluieren einzelner papillomatöser Effloreszenzen entstehen. Ich vermochte aber nicht dies durch klinische Beobachtung zu konstatieren. Dafür könnte nur die vielfach identische Lokalisation von Plaques und Tumoren sprechen (Knöchelgegend, unteres Viertel des Unterschenkels).

Somit scheint es mir evident zu sein, daß die erwähnten Tumoren ihren Anfang in den papillomatösen Bildungen haben. Von der unmittelbaren Zugehörigkeit aller dieser Bildungen zu den leukämischen Prozessen wurde ich durch die mikroskopischen Untersuchungen belehrt, welche in den ein-

zelnen Bildungen nur quantitativ verschiedene, qualitativ dagegen gleichartige Veränderungen ermittelten.

Ich muß noch hinzufügen, daß ebenfalls einzelne papillomatöse Bildungen und ganze Plaques, sowie auch kleinere Papillome vollständig von selbst verschwinden können, was man von den größeren Tumoren nicht sagen kann. Diese letzteren im Gegenteil wachsen beständig und vereinigen sich sogar miteinander biskuitartige Figuren bildend (Beobachtung II). Ich will noch das Eine hervorheben, daß die Tumoren nie einer Ulzeration unterlagen und daß die Papillome nie im Gesicht oder auf dem Kopfe, der beliebten Lokalisation vulgärer Papillome, vorgefunden wurden.

Ich erlaube mir, die Prozesse der papillomatösen Bildungen, Plaques und Tumoren etwas ausführlicher zu besprechen, da ich in der mir zugänglichen Literatur keine analogen Beschreibungen gefunden habe. Und doch müssen solche Veränderungen sichtbar nicht selten getroffen werden. Ich wenigstens begegnete ihnen 5 mal unter 7 Beobachtungen. Ich glaube auch, daß sie die dermatologische Symptomatologie der Leukämie erweitern und eine wichtige Rolle als diagnostischer Faktor spielen können. So z. B. in der Beobachtung VII, wo die klinischen Erscheinungen nicht leicht zu beurteilen waren, diagnostizierte ich eine Leukämie auf Grund der Anwesenheit von obenerwähnten papillomatösen Bildungen. Diese Diagnose wurde auch durch die Blutuntersuchung bestätigt.

Um die Betrachtung der leukämischen Tumoren abzuschließen, will ich noch die häufige Lokalisation der knotenförmigen Infiltrate in der Brustdrüse, vorwiegend im Gebiete des Pigmenthalos erwähnen. Hier kann man gewöhnlich ein ziemlich tiefes, hartes, schmerzloses Infiltrat vorfinden, welches wie aus einzelnen Knötchen verschiedener Größe zusammengesetzt ist. Das Infiltrat ist in toto über die Umgebung erhaben. Solchen Veränderungen begegnete ich bei Frauen, wie auch bei Männern (Beobachtung I, II, IV und V). Es scheint mir, daß diese Veränderungen nicht zu großen Seltenheiten gehören, obwohl sie in der Literatur im allgemeinen wenig besprochen werden. Eine gleiche Lokalisation zitiert Pfeiffer bei einer Beobachtung von Pseudoleukämie.

II. Erythrodermie.

Zu den häufigeren leukämischen Hautveränderungen scheinen die mehr oder weniger diffusen, vielfach generalisierten, schuppenden Hautrötungen zu gehören, welche wir gewöhnlich als Erythrodermie bezeichnen. In meinem klinischen Material begegnete ich solchen Veränderungen 5 mal und zwar in den Beobachtungen I, II, III, IV und VII. In 4 Fällen hatten wir es mit Pseudoleukämie zu tun, in einem Fall (Beobachtung I) ging die Pseudoleukämie allmählich in eine Lymphämie über. In 2 Fällen war die Erythrodermie generalisiert (I und II), in den anderen partiell.

Die generalisierten Erythrodermien, besonders der Fall I, erinnern ihrem Aussehen nach an das klinische Bild, welches Pityriasis rubra Hebrae genannt wird Es ist jedoch schwer zu verneinen, daß diese Erythrodermien in mancher Hinsicht nicht vollständig dem klassischen Bilde der Pityriasis rubra entsprächen. Ich brauche nur den Mangel von typischen Veränderungen an den Nägeln und die Hautatrophie zu zitieren, nebst der für diese Prozesse so charakteristischen Retraktion an den Gelenksgegenden (vgl. auch den Fall Nicolau). Wenn wir uns aber andererseits vergegenwärtigen, daß die Erscheinungen der Hautatrophie auch in meinen Beobachtungen stattfanden (Rücken, Sternalgegend, Handteller, Fußsohlen und Temporalgegend) und daß eine relative Retraktion in der Gegend der Kniegelenke, freilich ohne Hautatrophie, nebst dem Ektropium (Beobachtung I und II) vorhanden war, so gelangen wir zum Schluß, daß die Ähnlichkeit mit der Pityriasis rubra Hebrae gewissermaßen doch begründet ist. In der Literatur finden wir auch Beispiele von leukämischen Erythrodermien mit analogem Verlauf.

Hierzu gehört der Fall A. Elzenbergs, welcher als Pityriasis rubra universalis (Hebrae) beschrieben ist mit für dieses Bild typischen Veränderungen (siehe Jadassohn). Die Haut war stellenweise verdickt und von Rhagaden erfüllt. Abschuppung kleienförmig, nur auf den Handtellern, Fersen und Fingern waren die Schuppen größer. Haarschwund. Alle Lymphdrüsen sehr bedeutend vergrößert. Stauungsödem infolge



des Drucks von vergrößerten Drüsen auf die Venenstämme. Leber und Milz vergrößert. Die Blutuntersuchung erwies eine Zunahme der weißen Blutkörperchen (über 10 im Gesichtsfelde).

Im Falle Peters ohne Blutuntersuchung war die ganze Haut blau-rosa und kleienartig schuppend. Haare auf dem Kopf, in den Achselhöhlen, an den Brauen und Wimpern ausgefallen. Lymphdrüsen, Leber und Milz vergrößert.

Nicolaus Beobachtung erinnert sehr an meine eigenen, besonders an Fall I. Die Haut der ganzen Körperfläche ist tiefrot, auf den Unterschenkeln mit einer bräunlichen Nuance. Sie ist etwas verdickt, infiltriert, hart und trocken. Kleienartige Schuppung. Größere Schuppen nur auf den Unterschenkeln. Haarausfall, Jucken. Lymphdrüsen, Milz und Mandeln vergrößert. Subleukämischer Blutbefund ohne Eosinophilie (relative Lymphozytose). Nicolau betont die Ähnlichkeit mit Pityriasis rubra Hebrae und schlägt die Benennung „Exanthème exfoliant universel pseudoleucémique“ für analoge Hautzustände vor.

Ebenso typisch ist die II. Beobachtung Linsers. Die Veränderungen begannen in den Ellbogenbeugungen und besaßen hier anfänglich ein ekzematöses Aussehen. Nachher verbreitete sich die Rötung auf den ganzen Körper. Haut ödematös und infiltriert. Schrumpfungserscheinungen, Schuppen kleienförmig, obgleich auch größere vorgefunden wurden. Lymphdrüsen und Milz vergrößert. Blut leukämisch 1 : 80, Lymphozytose 94% bei 2% Eosinophilie.

Im Falle Waelschs war die Haut skarlatinös-tiefrot und schuppte reichlich ab. Lymphdrüsen vergrößert.

Neulich gab Wolters eine Beobachtung (I) an, welche sichtbar zu den hier besprochenen gehört. Generalisierte juckende Erythrodermie. Haut etwas infiltriert und hart, mit größeren Schuppen bedeckt. Schuppen auf dem Kopf kleienförmig. Haarausfall. In späterem Stadium entstand auf dem rechten Unterschenkel ein handtellergroßer schuppender und juckender Plaque, auf dem zwei halbkugelige halbkirschkerngroße Knötchen entstanden. Milz deutlich vergrößert. Lymphdrüsen ohne sichtbare Veränderungen. Blut subleukämisch. Die mikroskopische Untersuchung wurde leider nicht unternommen.



In der Beobachtung von S. Wielowieyski und W. Kopytowski, welche einen 65jährigen Mann betraf, waren alle Lymphdrüsen bedeutend vergrößert, wobei die einzelnen Taubeneigröße erreichten. Obere Lebergrenze an der dritten Rippe. Ob jedoch dieser Fall zu der besprochenen Kategorie gehört, läßt sich schwer bestimmen, da keine Blutuntersuchung unternommen war und die Autopsie auch keine entsprechende Daten lieferte.

Zu derselben Gruppe wird auch gewöhnlich der Fall Wassermanns gerechnet, auf den sich Nicolau beruft. Diese Beobachtung unterscheidet sich aber meiner Meinung nach gründlich von analogen, da ihr eine so wichtige Erscheinung, wie die Erythrodermie fehlt. Jucken wurde nicht notiert. Milz und die der Beobachtung zugänglichen Lymphdrüsen waren nicht vergrößert. Die Blutuntersuchung erwies eine schwere Anämie: Poikilozytose, Normoblasten, etwas Megaloblasten, außerdem eine geringe Leukozytose neben deutlicher Lymphozytose (subleukämischer Zustand). Bei der Autopsie wurde nur eine Vergrößerung der retroperitonealen Lymphdrüsen konstatiert, welche faustgroße Pakete bildeten; mikroskopisch aber wurde hier eine gewöhnliche Hyperplasie des Lymphgewebes entdeckt. In der Haut waren keine eigentlichen Lymphome vorhanden.

Ich glaube also, daß wir des leukämischen Blutzustandes und der Veränderungen der Lymphdrüsen ungeachtet, nicht genötigt sind, wenigstens vom dermatologischen Standpunkte aus, diese Beobachtung zu den leukämischen Hautveränderungen oder gar zu der Gruppe der leukämischen Erythrodermien zu zählen. Ich bin geneigt zu denken, daß wir es in diesem Falle eher mit einer Mycosis fungoides im Stadium praemycoticum zu tun hatten.[1]) Was nun noch den häufig zitierten Fall Nothafts anbelangt, so muß ich hier erwähnen, daß Paltauf auf Grund einer Analyse dieser Beobachtung sich für die Diagnose von Lymphogranulomatosis ausspricht.[2])

---

[1]) Siehe unten.

[2]) Schon nach Abschließung dieser Arbeit erschien im Archiv für Derm. u. Syph. CXVIII eine Abhandlung von O. Sachs „Zur Pathologie der generalisierten exfoliativen Erythrodermien".



Wir sehen also, daß vorwiegend bei Leukämie, aber auch bei Pseudoleukämie (Linsers Fall II, meine I. Beobachtung), generalisierte schuppende Erythrodermien auftreten können, welche häufig alle klinischen Symptome jenes Hautzustandes besitzen, den wir Pityriasis rubra Hebrae nennen. Manche dieser Beobachtungen, besonders die früheren, waren auch unter diesem Namen beschrieben, wie z. B. der oben zitierte Fall Elzenbergs, welchen Jadassohn in seiner bekannten Monographie über Pityriasis rubra Hebrae als einen typischen hinstellt. In neuester Zeit jedoch, hauptsächlich dank genauerer hämatologischer Untersuchungen, bekommen solche Fälle eine ganz andere Beleuchtung und für ihre Angehörigkeit zur Leukämie sprechen sich immer mehr Stimmen aus. Es wurde auch klar, daß die Pityriasis rubra Hebrae keine ätiologisch genau bestimmte Entité morbide, sondern vielmehr ein Symptomenkomplex ist, welcher als eine Hautreaktion — unter dem Einfluß von verschiedenen allgemeinen ätiologischen Momenten auftreten kann. Zu diesen können wir außer der Leukämie heute auch die Mycosis fungoides und die Tuberkulose zählen, bei welchen Erkrankungen ebenfalls generalisierte Erythrodermien entstehen können, wohl mit deutlichen klinischen Symptomen einer Pityriasis rubra, aber mit einem für jede dieser Krankheitsformen spezifischen anatomischen Substrat. Als Beispiel für einen tuberkulösen Ursprung kann die überzeugende Beobachtung von Bruusgaard dienen, welcher in der Haut charakteristische Tuberkel mit Riesenzellen und Kochsche Bazillen fand. Hierzu gehört auch der Fall Wert-

---

Der Fall betrifft einen 38jährigen Mann, dessen Hautveränderungen sehr an Pityriasis rubra Hebrae erinnern. Hämatologisch wurde ein subleukämischer Blutbefund nebst 10—15% Eosinophilie festgestellt. Der Sektionsbefund erwies in manchen Lymphdrüsen eine chronisch entzündliche Hyperplasie, an anderen aber außerdem eine tuberkulöse Verkäsung. Keine Tuberkelbazillen und Muchschen Granula. Es soll auch erwähnt werden, daß die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Haut wesentlich von meinen eigenen oben geschilderten abweichen. Ich denke auch, daß in diesem Falle die Tuberkulose der Lymphdrüsen nicht unbedingt als eine primäre Erscheinung zu betrachten sei. Dieselbe konnte ja auch sekundär erstehen, als eine Komplikation einer schon bestehenden Pseudoleukämie — ein Umstand, auf welchen der Verfasser selbst unsere Aufmerksamkeit lenkt.



heim-Fingers, welcher mikroskopisch von Jadassohn untersucht war. Was nun die Mycosis fungoides anbelangt, so verweise ich den Leser auf die ausgezeichnete Monographie von R. Paltauf (in Mračeks Handbuch) und möchte nur hier meine eigene entsprechende Beobachtung an einem Fall erwähnen, welchen ich in letzterer Zeit verfolgte. Sie betrifft eine 60jährige Frau, welche ich zum erstenmal im Sommer 1899 gesehen habe. Ich konstatierte damals ein klassisches Bild der Pityriasis rubra Hebrae, welches dem in Handbüchern angegebenen Typus entsprach. Von den Lymphdrüsen waren nur die Leistendrüsen etwas vergrößert. Jucken ziemlich stark. Das Leiden dauert zirka 10—12 Jahre lang. Es erwies sich, daß die Kranke schon auf den Berliner und Wiener Kliniken lag, wo ein Pityriasis rubra Hebrae konstatiert wurde, was auch die Briefe bezeugten, mit welchen die Patientin ad usum medici versehen war. Ich beobachtete diese Kranke zirka 6 Monate und behandelte sie symptomatisch. Im Jahre 1900 wurde die Kranke in unser Krankenhaus auf die Abteilung von Dr. Med. X. Watraszewski mit typischen, vorwiegend ulzerierten Mycosis fungoides-Tumoren aufgenommen.

In diesem Falle also sollte die Pityriasis rubra Hebrae als ein Stadium praemycoticum der Mycosis fungoides aufgefaßt werden.

Es erübrigt mir nur noch die partiellen Erythrodermien zu besprechen (Beobachtung III, IV und VII). Bei diesen Beobachtungen befanden sich die erythrodermatischen Veränderungen an den Extremitäten und ordneten sich im allgemeinen ziemlich symmetrisch an. Nur im Fall IV war auch die Kreuzgegend befallen. Die Hautveränderungen hatten einen diffusen Charakter. Figurierten Erythrodermien begegnete ich hier niemals. Der Übergang in die gesunde Haut geschah selten allmählich. Gewöhnlich wurde die veränderte Haut von der gesunden durch eine deutliche, doch nicht erhabene Linie abgegrenzt. Im Gebiete der erythrodermatischen Partien war die Haut etwas infiltriert, besonders auf den Unterschenkeln, manchmal gespannt, aber nicht ödematös. An manchen Stellen trat deutlich eine Lichenisation auf, besonders auf den Streckseiten der Vorderarme und der Unterschenkel. Diese Er-

scheinung war auch bei der generalisierten Erythrodermie (Beobachtung II) notiert. Die Haut war trocken und mit mehr oder weniger reichlichen, vorwiegend feinen, leicht zu beseitigenden Schuppen bedeckt. Ekzematöse Erscheinungen (Bläschen, Nässen, Krusten) habe ich hier nie beobachtet. Das Jucken war vorwiegend sehr mäßig.

Daß auf der so geröteten Haut sich papillomatöse Effloreszenzen, intra- und subkutane Knoten sowie auch knotenförmige Infiltrate bildeten, erwähnte ich an gebührenden Stellen. Ich glaube auch, daß die beschriebenen Erythrodermien einer partiellen Resorption unterliegen können und der Haut dabei ein atrophisches Aussehen verleihen. Sie sieht dann wie zerknittertes Zigarettenpapier aus und ist hier gewöhnlich tiefrot bis bläulichrot (Kreuzgegend, obere Gesäßpartien. — Beobachtung IV).

Die Angehörigkeit partieller Erythrodermien zu den leukämischen Hautveränderungen konnte ich durch mikroskopische Untersuchung feststellen (siehe oben). Übrigens bezeichnen verschiedene Untersucher in ihren Beobachtungen solche Veränderungen als ekzematös wegen der Ähnlichkeit mit einem trockenen, schuppenden Ekzem. Als Beispiel will ich nur die III. Beobachtung von Pinkus zitieren.

III. Erythrodermia leucaemica psoriasiformis.

Leukämische Infiltrate, deren Aussehen an Psoriasis erinnerte, beobachtete ich in Fällen II, V und VII. In ihrer reinen Gestalt traten sie nur im Falle V auf, im Falle VII neben einer partiellen Erythrodermie und im Falle II im Verlaufe einer generalisierten. Diese Infiltrate befanden sich auf dem Gesicht (Beobachtung II), auf dem Rumpf und auf den Extremitäten — hauptsächlich jedoch auf dem Rumpf (V und VII). Auf den Extremitäten bevorzugten sie die Beugeflächen inklusive der Handteller (im Gegenteile zur Psoriasis vulgaris). Der Kopf war nicht befallen. Einzelne Plaques waren rund oder oval. Bei deren Zusammenfließen bildeten sich polizyklische Figuren. Nur in der Beobachtung VII war die Form der Plaques unregelmäßig, da ihre eine Hälfte durch bogenförmige, die andere durch zackenartige Linien abgegrenzt war. Annu-



läre Figuren wurden nicht beobachtet. Die Plaques waren entweder scharf von der gesunden Haut abgegrenzt oder gingen allmählich in dieselbe über und im allgemeinen waren sie etwas über die Umgebung erhaben. Farbe tiefrot bis blaurot, Oberfläche eben oder leicht höckerig. Manche Effloreszenzen waren vollständig glatt, andere wieder mit ziemlich reichlichen, grauweißlichen, schwach anhaftenden Schuppen bedeckt, deren Beseitigung keine punktförmige Blutungen verursachte. Diese letzten Effloreszenzen waren der Psoriasis besonders ähnlich. Infolge der Vergrößerung und des Konfluierens einzelner Plaques entstanden größere Flächen von geröteter und schuppender Haut (Beobachtung V), deren Aussehen an erythrodermatische Zustände erinnerte. Im Falle II (Gesicht und Ohr) fand solcher Übergang während des langen Aufenthaltes des Kranken auf der Abteilung statt.

Die genannten Hautveränderungen waren von Jucken begleitet, das einen nächtlichen oder täglichen Typus aufwies und mitunter so intensiv war, daß es den Kranken des Schlafes beraubte (Beobachtung II).

Analoge Beobachtungen können auch in der Literatur gefunden werden. So fanden sich im Fall V Nékáms (Leucaemia lymphatica) neben einzelnen verstreut oder gruppen- und bogenförmig angeordneten Knoten auch auf dem linken Unterschenkel 5—6 *cm* große, scharf abgegrenzte, schuppende und juckende Stellen, welche, polizyklische Figuren bildend, stellenweise konfluierten. Ähnliche Veränderungen beschreibt auch Jordan bei einer Pseudoleukämie. Hier waren die Plaques auf dem Rumpf und auf den Extremitäten vorhanden. Sie waren rund, erreichten Guldenstückgröße, tiefrot verfärbt, härtlich, etwas erhaben, glatt und trocken. Das Jucken trat im späteren Verlaufe der Krankheit auf und war schwach. Es soll aber betont werden, daß die Ergebnisse der hämatologischen Untersuchung nicht für die Diagnose von Pseudoleukämie sprechen. Neben einer normalen Anzahl von roten Blutkörperchen war eine deutliche Leukopenie vorhanden (3000 weiße), bei einem Verhältnis roter zu weißen von 1718 : 1. Relative Leukozytose war nicht vorhanden (14—18%); man kann im Gegenteil behaupten, daß eine Neigung zur Neutrophilie sich



zeigte (83%) bei 2% Eosinophilie. Es ist also fraglich, ob hier nicht eher eine Lymphogranulomatosis zu konstatieren war, und um so mehr, da der Patient fieberte (m. 36·8—37·1, ab. 38·8—40·5). Man sollte auch an Syphilis denken (Wassermann unsicher; die Plaques verschwanden nämlich unter einer Behandlung mit KJ., 12 Einreibungen à 2 *g* und 35 Injektionen 1% Natrii arsenici).

In diese Gruppe gehört auch die Beobachtung I Heinrichs mit psoriasiformen Effloreszenzen, welche bogen-, kranz- oder figurenförmig (Thorax, Bauch) geordnet, tiefbraun, scharf abgegrenzt oder allmählich in die Umgebung übergehend waren. Ihr Aussehen erinnerte an Syphilis cutanea tarda serpiginosa psoriasiformis. Für solche Effloreszenzen schlägt H. die Benennung Erythrodermia psoriasiformis vor. Außerdem waren noch diffuse Hautveränderungen der Vorderarme und Unterschenkel von tiefbrauner Farbe, schuppend und ekzematös vorzufinden. Stellenweise Lichenisation. Zahlreiche knotenförmige Bildungen. Die Blutuntersuchung ergab eine lymphatische Leukämie. Wassermann +. Die Hautveränderungen verschwanden unter K. J., einer Injektion von 606 und einer Injektion von Arsenophenylglyzin. Ob und welcher Anteil der Syphilis zuzuschreiben ist, wenn nicht in der Entstehung, so vielleicht in der besonderen Anordnung der Effloreszenzen am Bauch und Brust, damit will ich mich hier nicht beschäftigen.

In Heinrichs Beobachtung II, die eine Pseudoleukämie betraf, waren die ekzematösen, ziemlich scharf abgegrenzten, platten, vorwiegend glatten und zum Teil knötchenförmigen Effloreszenzen auf dem ganzen Körper, Gesicht nicht ausgenommen, verstreut.

Zuletzt will ich noch die Beobachtung von Nanta erwähnen, welche eine 35jährige Frau mit Leucaemia lymphatica und Hemiplegie, sichtbar syphilitischen Ursprungs, betrifft. Runde 1—5 *cm* im Durchschnitt messende, mäßig infiltrierte Platten waren am Gesicht, auf dem Rumpf und hauptsächlich auf den Extremitäten lokalisiert. Sie waren mit reichlichen Schuppen bedeckt, nach deren Beseitigung keine punktförmige Blutung hervortrat. Kein Jucken. Nanta bezeichnet diese Hautveränderungen als Erythrodermie en plaques psoriasi-

formis. Eine spezifische Kur, welche wegen der Hemiplegie durchgeführt wurde, übte fast keine Wirkung auf die Plaques aus, welche nur ein wenig blässer wurden (Friktionen, Injektionen von Ol. cinereum, 606).

IV. Veränderungen der Haare und Nägel.

Der Haarausfall gehört zu den häufigen Erscheinungen bei den besprochenen Krankheitsbildern. So z. B. fielen in der ersten Beobachtung die Haare überall vollständig aus. In manchen Fällen war die Behaarung des Kopfes und des Kinns gut erhalten, das Haar aber unter den Achseln, am Mons veneris und über dem Sternum fast vollständig geschwunden. In der Beobachtung VI waren die Haare auf dem Kopf im allgemeinen gelichtet und fielen leicht aus, außerdem aber bildeten sich in der Regio occipitalis zwei symmetrische Herde von Alopecia areata. Es soll auch betont werden, daß die Haare in erythrodermatischen Stellen, so auf den Vorderarmen und auf den Unterschenkeln, gewöhnlich sehr rar und häufig kurz über der Haut abgebrochen waren.

Die Nagelveränderungen gehören bei meinen Beobachtungen zur Regel. Gewöhnlich waren die Nägel trübe, schmutziggrau, graugelblich, mit länglichen Furchen oder Grübchen, bedeutend verdickt, leichtbrüchig und mürbe. Manchmal beobachtete ich Leukonychia, häufig — Hyperkeratosis subungualis.

V. Allgemeine Veränderungen.

Von anderweitigen Störungen beobachtete ich Hyperpigmentation der Haut im Falle VI und eine sehr reichliche Schweißabsonderung im Falle V.

Die Hautfärbung war sehr intensiv, nahm mit der Zeit zu und erinnerte an die Addissonsche. Sie zeigte sich noch vor der Anwendung von Arsen. Ob im gegebenen Falle die Nebennieren infiltriert oder die retroperitonealen den Nervus sympathicus komprimierenden Drüsen vergrößert waren, ist nicht zu entscheiden, da keine Autopsie unternommen war.

Hyperhidrosis manifestierte sich am Kopf und Gesicht, besonders aber in den Achselhöhlen. Bei Emotionen, besonders



bei der Untersuchung, floß der Schweiß aus den Achselhöhlen direkt herunter. Die Handteller und Füße schwitzten nicht übermäßig.

Was die Ergebnisse meiner histopathologischen Untersuchungen anlangt, so denke ich, daß sie keiner besonderen Besprechung bedürfen. Ihrem Wesen nach sind sie in allen von mir untersuchten Präparaten gleichartig und in allgemeinen Umrissen mit den Beschreibungen anderer Untersucher vollständig übereinstimmend. Hier möchte ich nur die Aufmerksamkeit auf folgende Einzelheiten lenken. Der leukämische Bau der Knoten und knotenförmigen Infiltrate unterscheidet sich von den eingehend beschriebenen papillomatösen Tumoren prinzipiell nicht. Hier wie dort besteht der Knoten in einer Anhäufung von lymphatischen Herden, welche zum Teil mit einander konfluieren und tief, fast bis zum subkutanen Gewebe reichen. Der Unterschied besteht nur im Mangel von sogen. papillomatösen Bildungen in einem Fall und in ihrer Anwesenheit in dem anderen. Welchen Ursachen diese Erscheinung zuzuschreiben ist, konnte ich aus meinen Präparaten nicht ersehen. Daß hier kein entzündlicher Faktor sich geltend machen konnte, bezeugen die sehr schwach ausgeprägten entzündlichen Erscheinungen in der papillaren Schicht oberhalb der papillomatösen Knoten. Man kann diese Symptome eher für sekundäre Erscheinungen halten, da solche papillomatöse Bildungen jedenfalls leicht verschiedenen mechanischen Reizungen unterliegen (Reiben etc.). Eins aber ist aus meinen Untersuchungen sichtbar, daß die papillomatösen Tumoren aus papillenartigen Effloreszenzen und Papillomen durch ihr allmähliches Anwachsen entstehen. Der Bau ist in beiden Fällen identisch, der Unterschied nur quantitativ.

Was generalisierte und partielle Erythrodermien anlangt, so soll erwähnt werden, daß die oben angegebenen Beschreibungen meiner Präparate zu bezeugen scheinen, daß die anatomischen Veränderungen bei allen entsprechenden Beobachtungen ganz analog waren. Die vorwiegend quantitativen Unterschiede hängen lediglich von dem Entwicklungsstadium der Krankheit ab. Primäre Veränderungen entstehen vorwiegend als perivaskuläre Infiltrate. Sie vergrößern sich allmählich, lymphatische Herde bildend (Mikrolymphome), welche

durch Vereinigung und Konfluenz untereinander mehr diffuse gleichartige Hautinfiltrate bilden.

Hier will ich noch die Frage der eosinophilen Zellen in den erythrodermatischen Infiltraten berühren. In der Beobachtung I waren fast keine solche Zellen vorhanden, in der Beobachtung II traten sie verhältnismäßig zahlreich auf und die Fälle III und IV nahmen wieder eine mittlere Stelle ein. Es soll aber besonders betont werden, daß die Anzahl dieser Zellen im allgemeinen gering war, im Vergleich mit den Lymphozyten, welche den Charakter der histopathologischen Veränderungen bestimmten. Die eosinophilen Leukozyten befanden sich nicht nur in den Infiltraten,[1]) sondern auch in dem Bindegewebe der zwischen den Infiltraten liegenden Haut. Ihre Anzahl stand keineswegs in geradem Verhältnis zu der Eosinophilie des Blutes. Im Gegenteil, in der Beobachtung I, wo nur sehr wenige eosinophile Zellen in der Haut vorhanden waren, erreicht die Bluteosinophilie $7^0/_0$, in den Beobachtungen II, III und IV hatten wir $4^0/_0$ bei einer verhältnismäßig größeren Hauteosinophilie (vgl. Tafel). Wie diese Eosinophilie zu erklären ist und wovon sie abhängt, darüber wissen wir nichts. Es wurde nur festgestellt, daß diese Erscheinung häufiger bei Pseudoleukämie als bei Leukämie beobachtet wird, am liebsten aber bei den leukämischen Erythrodermien zum Vorschein kommt. Meine Beobachtungen scheinen diesen Befund zu bestätigen. Es soll jedoch erwähnt werden, daß die Eosinophilie ebenso häufig bei nicht leukämischen Erythrodermien (besonders Mycosis fungoides) und auch bei anderen Hautkrankheiten, welche auf größeren Flächen verbreitet sind, beobachtet werden kann (Ekzem).

Die psoriasiformen Erythrodermien, bei denen wir häufig ziemlich vaste und konfluierende Herde und Infiltrate in den tieferen Hautschichten, hauptsächlich um die Schweißdrüsen und in ihrer Nachbarschaft, beobachten, scheinen eine Mittelstelle zwischen Knoten und gewöhnlicher leukämischer Erythrodermie einzunehmen.

---

[1]) In den eigentlichen Tumoren waren diese Zellen nicht vorhanden.

Fall		Hb	Rote	Weiße	Verhältnis	Neutrophile	Lymphozyten kleine	Lymphozyten große		Übergangszellen	Eosinophile	Mastzellen
I	Alexandra K.											
	15./VII. 1907	84	3,700.000	6.500	1 : 570	28	23	42	65	5	2	—
	22./XI. 1907	85	4,500.000	11.000	1 : 400	25	49	17	66	2	7	—
	12./I. 1908	80	4,960.000	17.800	1 : 278	19	69	4	73	2	6	—
	10./X. 1908	70	3,900,000	36.200	1 : 108	10	74	7	81	2	7	—
	7./VI. 1909	60	3,500.000	54.000	1 : 65	8	72	12	84	3	5	—
II	Kelman K.	86	4,200.000	10.000	1 : 420	38·5	39	13·5	52·5	5	4	—
III	Sophie R.	85	4,000.000	12.000	1 : 330	36	45	12	57	3	4	—
IV	Peter S.	95	4,687.500	8.800	1 : 532	40	16	37	53	3	4	—
V	Stanislaus S.	90	4,750.000	20.000	1 : 237	37	43	13·5	56·5	3·5	3	—
VI	Anna P.	62	3,800.000	62.000	1 : 61	14·5	68·5	11·5	80	4·5	1	—
VII	R.	90	5,010.000	16 000	1 : 312	28·4	36·3	23·3	59·6	3	7·7	1·3

Wie zu ersehen ist, zeichnen sich die leukämischen Hautveränderungen durch eine außerordentliche Mannigfaltigkeit aus, werden aber zu einem Ganzen durch ihren anatomischen Bau id est durch die Identität von histopathologischen Veränderungen vereinigt. Dies ist von einer um so größeren Bedeutung, da doch die verschiedenen Hauterscheinungen in jedem einzelnen Falle gewöhnlich miteinander kombiniert sind, was ja die früher schon betonte Polymorphie der Exantheme zur Folge hat. In dieser Beziehung läßt sich die Hautleukämie in eine Reihe mit der Tuberkulose, Syphilis, Lepra, Mycosis fungoides und anderen konstitutionellen Krankheiten des menschlichen Organismus stellen. Mit keiner anderen Krankheit jedoch ist sie in gleicher Weise wie mit der Mycosis fungoides analog. Das läßt sich sowohl in klinischer wie in hämatologischer, weniger aber in histopathologischer Hinsicht sagen.

Wenn ich den Standpunkt einer vollständigen Sonderstellung der Mycosis fungoides vertrete, so kann ich nicht verneinen, daß diese Analogie in manchen Fällen sehr weit geht und viele diagnostische Schwierigkeiten verursachen kann. Es genügt die außerordentliche Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder von Mycosis fungoides, besonders im prämykotischen Stadium sich zu vergegenwärtigen, um dies zu verstehen und gebührend zu schätzen. Man glaubte, daß die hämatologischen Untersuchungen durch Feststellung einer Blutformel für die Mycosis fungoides diese Schwierigkeit zu beseitigen imstande sein werden. Dies war aber eine eitle Hoffnung, da es sich ergab, daß der Blutbefund in manchen Fällen bei der Mycosis fungoides vollständig normal ist, in anderen wieder Polynukleosis, Eosinophilie, relative Lymphozytose und sogar eine typische leukämische Formel aufwies, wie es die bekannte Pelagettische Beobachtung bezeugt. Dieser Untersucher beschreibt nämlich einen Fall von Mycosis fungoides mit klassischen Hautveränderungen, wo die Blutuntersuchung eine myeloide Leukämie aufweist, welche auch durch die Autopsie bestätigt wurde. Die auf die Bluteosinophilie gesetzte Hoffnung verwirklichte sich auch nicht, da auch sie trotz früherer Meinung keine beständige Erscheinung in der Mycosis fungoides ist. Sie schwankt auch in sehr breiten Grenzen 1—54·8%, worüber



man sich leicht aus der bei Paltauf angeführten Tafel (p. 708) überzeugen kann. Andererseits wieder kann die Eosinophilie auch bei der Pseudoleukämie, wie es scheint, hauptsächlich bei den vasten erythrodermatischen Hautveränderungen auftreten, sie wurde jedoch auch bei Tumoren notiert (Arning — Pseudoleukaemia, Anaemia gravis, 9% Eosinophilie bei einer relativen Lymphozytose von 67% und Leukopenie 2000). Ich selbst fand eine Eosinophilie in 38% der Gesamtfälle von Mycosis fungoides, wobei die Eosinophilie in Grenzen von 4—15% variierte. Neben alledem jedoch, denke ich, daß die am häufigsten bei Mycosis fungoides zu konstatierende Blutformel sich als eine relative Lymphozytose [26·6% (Zumbusch), 65% (Allgeyer)] bei einer größeren oder kleineren Eosinophilie (1—54·8%) präsentiert. Diese Formel kann nach der Erfahrung meiner Abteilung in 62% der Gesamtfälle gefunden werden. Dieselbe ist aber weder typisch noch konstant und, wie ich durch meine Erfahrung belehrt bin, mit keiner klinischen Form von Mycosis fungoides, selbst nicht mit der Erythrodermia praemycotica verbunden. Auf Grund alles oben Gesagten halte ich es nicht für ratsam, sich bei der Differentialdiagnose zwischen Mycosis fungoides und Pseudoleukämie lediglich auf hämatologische Daten zu stützen. Den Schwerpunkt möchte ich, heute wenigstens, auf genaue klinische Beobachtung und mikroskopische Untersuchung der pathologischen Bildungen übertragen. Das klinische Bild der Mycosis fungoides ist als ein Ganzes jedenfalls sehr typisch, und den diagnostischen Schwierigkeiten begegnen wir vorwiegend im Stadium praemycoticum. Man soll dabei gedenken, daß die leukämischen Hautveränderungen eine viel größere Konstanz als die mykotischen aufweisen, und daß eine Ulzeration leukämischer Tumoren einigermaßen zu den Ausnahmen, eine solche der mykotischen aber fast zur Regel gehört. In zweifelhaften Fällen kann die Unsicherheit durch eine histopathologische Untersuchung beseitigt werden. Leukämische Veränderungen werden vollkommen durch das lymphozytäre Infiltrat charakterisiert, als dessen typischer Vertreter das Lymphom anzusehen ist. Geringe Beimischung anderer Zellelemente, wie z. B. Mast- und eosinophiler Zellen bei Pseudoleukämie ändert

die prinzipiellen mikroskopischen Symptome der besprochenen Bildungen keineswegs ab. Bei der Mycosis fungoides dagegen tritt als eine dominierende Erscheinung ein entzündlicher Zustand von produktivem Charakter auf. Die Veränderungen der Blutgefäße mit Peri- und Endarteriitis, resp. Phlebitis-Erscheinungen (besonders in den mykotischen Tumoren), reichliche Vermehrung der Bindegewebszellen und ein kleinzelliges, vorwiegend aus Lymphozyten, neutralen und eosinophilen Leukozyten zusammengesetztes Infiltrat verleihen den Bildungen von Mycosis fungoides ein vollständig verschiedenes Aussehen. Ich möchte noch auf zwei Erscheinungen die besondere Aufmerksamkeit lenken: auf die Endarteriitis, resp. Phlebitis und auf die Gewebseosinophilie, da diese meiner Meinung nach eine Bedeutung als Differentialmomente besitzen. Nun gehört die Wucherung der Intima der Arterien und Venen, meiner Erfahrung gemäß, zu fast ständigen Erscheinungen besonders in mykotischen Tumoren, im Gegensatz zu den leukämischen, wo solche Veränderungen nicht notiert wurden. Was aber die Eosinophilie anbelangt, so tritt sie in denselben mykotischen Tumoren fast regelmäßig und häufig so zahlreich auf, daß sie ein Drittel der Zellelemente dieser Tumoren betragen kann. Eine solche Gewebseosinophilie kann völlig unabhängig von der Bluteosinophilie existieren, um sie jedoch nachzuweisen, müssen die Gewebe im Sublimat fixiert werden. Ich glaube auch, daß, wenn der Eosinophilie irgend eine wichtigere Bedeutung bei der Mycosis fungoides zuzuschreiben ist, so betrifft es in erster Reihe die Gewebs-, nicht aber die Bluteosinophilie (vgl. auch bei Tryb).

Auf Grund des oben gesagten glaube ich, daß wir heute noch keine genügenden Gründe besitzen, um der Mycosis fungoides eine besondere und völlig selbständige Stellung in der Pathologie zu versagen. Höchstens könnte man sagen, daß sie häufig mit einer subleukämischen Blutbeschaffenheit mit Eosinophilie verbunden ist.

Die Schlüsse, welche ich aus dieser meinen Arbeit ziehen möchte, lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Zu den leukämischen Hautveränderungen sollen die papillomatösen Bildungen gezählt werden, welche manchmal so



dicht auf größere Flächen zerstreut sind, daß sie der Haut ein chagriniertes Aussehen verleihen, manchmal wieder gruppenförmig angeordnet runde graugrünliche Inseln bilden.

2. Außer gewöhnlichen leukämischen soll man noch solche papillomatöse Tumoren unterscheiden, welche sichtbar ihren Anfang aus den papillomatösen Bildungen nehmen, eine papillome Phase durchmachend.

3. Die sub 1 und 2 angegebenen Veränderungen treten gewöhnlich auf einer erythrodermatischen Haut auf.

4. In mikroskopischer Hinsicht unterscheiden sich die papillomatösen Tumoren prinzipiell nicht von den gewöhnlichen leukämischen.

5. Die leukämischen Erythrodermien verlaufen häufig unter dem Bilde einer Pityriasis rubra (Hebrae).

6. Manche partielle leukämische Erythrodermien, die en plaques auftreten, können zuweilen lebhaft an Psoriasis erinnern (Erythrodermia leucaemica psoriasiformis).

7. Die mikroskopischen Veränderungen bei generalisierter und partieller Erythrodermie sind vollständig analog. Es kommt kein qualitativer Unterschied vor; sie können sich nur quantitativ unterscheiden.

8. Bisher finden wir keine genügenden Gründe, um der Mycosis fungoides eine gesonderte Stellung in der Pathologie abzusprechen. Sie ist eine Krankheit sui generis, welche sich von der Hautleukämie eben auch dann noch unterscheidet, wenn sie auch mit einem leukämischen ev. subleukämischen Blutbefund kombiniert ist.

Literatur.

1. Arning, E. und Hensel, H. Pseudoleucaemia cutis. Ikonographia Dermatologica IV. — 2. Bernhardt, R. Przyczynek do rentgenoterapii Grzybicy guzowatej (Mycosis fungoides) etc. Gazeta Lekarska. 1908. — 3. Bosellini, P. L. Über Lymphodermien u. Mycosis fung. Archiv f. Derm. u. Syph. CVIII. p. 83. 1911. — 4. Bruusgaard, E. Über Hauterupt. b. d. myeloiden Leukämie u. d. malignen Granulomatose. Archiv f. Derm. u. Syph. CVI. p. 105. — 5. Derselbe. Erythrodermia exfoliativa universal. tuberculosa. Archiv f. Derm. u. Syph. XLVII. 1903. — 6. Dubreuilh, W. Prurigo lymphadénique. Annales de Dermat. 1905. p. 665. — 7. Ehrlich, Lazarus, Pinkus. Leukämie, Pseudoleukämie etc. Nothnagels speziell. Pathol. u. Therap. — 8. Elsenberg, A. Pityriasis rubra universalis. Gaz. Lekarska 1887 und Archiv f. Derm. u. Syph. 1887. p. 727. — 9. Heinrich, A. Ein Fall von Leucaemia



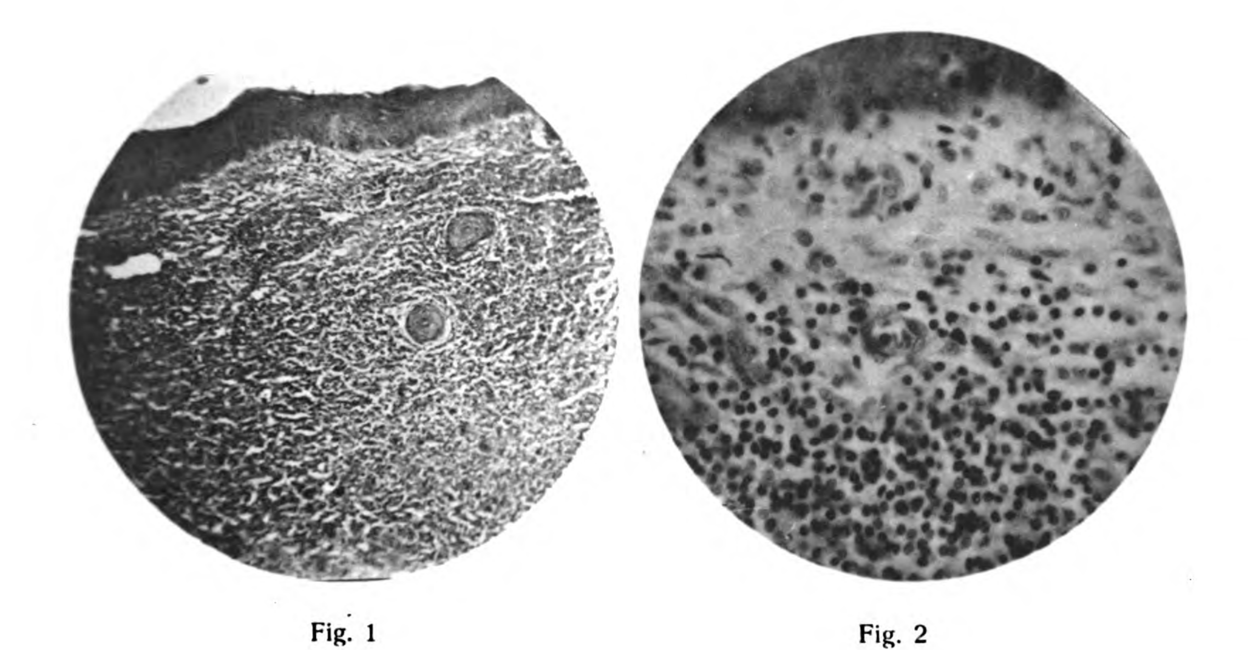


Fig. 1 Fig. 2

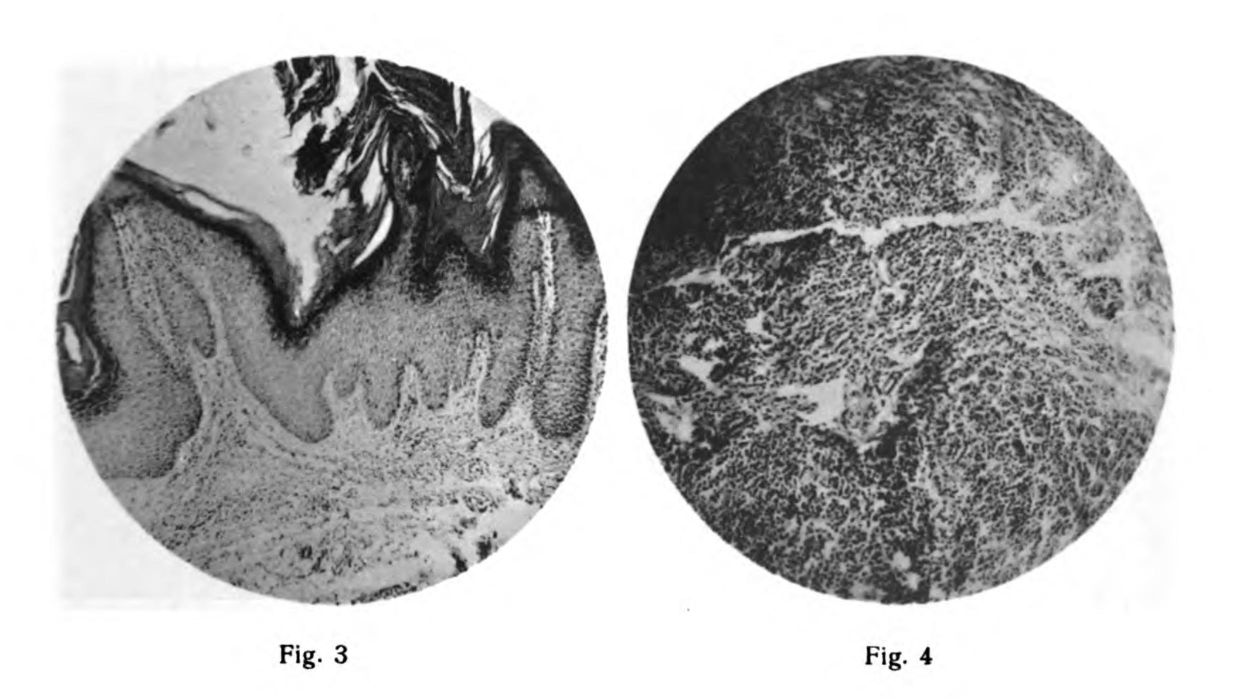


Fig. 3 Fig. 4

Bernhardt: Leukaemie der Haut.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien

cutis mit syphilisähnlichen Hauterscheinungen etc. Arch. f. Derm. und Syph. CVIII. p. 201. 1911. — 10. Jadassohn, J. Über die Pityriasis rubra (Hebrae). Separat. aus Arch. f. Derm. u. Syph. 1892. — 11. Jordan, A. Ein Beitrag z. Frage d. Pseudoleukämie der Haut. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. XLVIII. p. 489. 1909. — 12. Kopytowski und Wielowieyski. Przyczynek do kliniki etc. Pityriasis rubra Hebrae. Medycyna 1901. Contribution a la clinique etc. Journal des maladies cutanées et syphilitiques. 1901. Siehe auch Archiv f. Derm. u. Syph. LVII. p. 33. 1901. — 13. Kreibich, K. Ein Fall von leukäm. Tumoren der Haut. Archiv f. Derm. u. Syph. XLVII. p. 185. 1899. — 14. Linser, P. Beiträge z. Frage d. Hautveränderungen bei Pseudoleukämie. Archiv f. Derm. u. Syph. LXXX. — 15. Nanta, A. Etude des Lymphodermies et des Myélodermies. Annales de Dermat. 1912. p. 572. — 16. Nékám, L. A. Über die leukäm. Erkrankungen der Haut. Hamburg-Leipzig. 1899. — 17. Nicolau. Contribution à l'étude clinique et histologique des manifestations cutanées de la leucémie et de la pseudoleucémie. Annales de Dermat. 1904. Bd. V. p. 758. — 18. Notthaft. Ein Fall von Pseudoleukämie. Zieglers Beiträge. Bd. XXV. — 19. Paltauf, Rich. Die lympathischen Erkrankungen und Neubildungen der Haut. Mračeks „Handbuch der Hautkrankheiten". 1909. p. 625. — 20. Peter. Über Pityriasis rubr. und die Beziehungen zwischen Hautkrankheiten und Pseudoleukämie. Dermat. Zeitschr. 1894. — 21. Pinkus, F. Über die Hautveränderungen b. lymphat. Leukämie u. Pseudoleukämie. Archiv f. Derm. u. Syph. L. 1899. — 22. Pelagetti, M. Mycosis fung. und Leukämie. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XXXIX. — 23. Pfeiffer, Th. Ein Fall von Pseudoleukämie mit spezifischer Erkrankung der Haut. Wien. klin. Wochenschr. 1897. p. 548. — 24. Sachs, O. Zur Pathologie d. general. exfoliativen Erythrodermien. Archiv f. Derm. u. Syph. CXVIII. 1913. — 25. Tryb, Ant. Beitrag z. Kenntnis der Mycosis fung. Archiv f. Derm. u. Syph. CXIV. p. 571. 1912. — 26. Török, L. Die exfoliativen Erythrodermien. Mračeks „Handbuch d. Hautkrankheiten". 1902. — 27. Wassermann. Lymphämie u. Hautkrankheiten. Dermat. Zeitschr. B. I. 1894. p. 487. — 28. Wolters, M. Beitrag zur Ätiologie d. Dermatit. exfoliativa. Archiv. CXIII. p. 1222. — 29. v. Zumbusch. Beitrag z. Pathologie und Therapie der Mycosis fungoides. Archiv für Derm. u. Syph. LXXVIII. p. 21.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV.

1. Diffuse lymphozytäre Infiltration bei Erythr. leucaemica. Follikelreste. Übersichtspräparat.
2. Idem. Große Vergrößerung. Der subpapillare wenig infiltrierte Streifen ist hier gut sichtbar.
3. Papillomatöse Bildungen.
4. Randpartie eines leukämischen Tumors. *a*, *a* Einzelne Herde, *b*, *b* bindegewebige Septa.

Eingelaufen am 20. November 1913.



Aus der Klinik für Hautkrankheiten der Kais. Universität Moskau (Direktor Prof. J. F. Seleneff).

Die Serumdiagnose der Syphilis mit aktivem Serum.

Von Dr. med. **N. A. Tschernogubow.**

Es sind nun fünf Jahre her, seit wir unsere ersten Beobachtungen über eine Serumreaktion bei Syphilis unter Anwendung des physiologischen hämolytischen Ambozeptors und des Komplements des zu untersuchenden Serums selbst beschrieben. Seitdem ist unsere Methode vervollkommnet und von vielen Forschern erprobt worden. Freilich sind in diesem Zeitraum noch mehr der Untersuchung der Wassermann-Neisser-Bruckschen Reaktion gewidmete Arbeiten erschienen, doch haben diese Untersuchungen den praktischen und wissenschaftlichen Wert der neuen Methode nicht geschmälert, sondern nur genauer festgestellt.

Heutzutage unterliegt es fast schon keinem Zweifel, daß die Resultate der Serumreaktion immer auf Grund und im Konnex mit den klinischen Tatsachen beurteilt werden müssen. Die Ursache einer so konventionellen Bedeutung der Serumreaktion für die Klinik dürfte zum Teil in der Unvollkommenheit der meistverbreiteten Wassermannschen Methode, insbesondere ihrer Technik, die durchaus kompliziert und nicht genau ist und nicht einmal einen allgemein gebräuchlichen Ausführungsplan besitzt, zu suchen sein.

Die Sache ist die, daß an der Wassermannschen Reaktion ganze fünf biologische und nichthomologe Reagentien von ganz unbestimmter und veränderlicher Zusammensetzung teilnehmen, und daß derselben die sehr unbeständige Erscheinung der Bindung des Komplements, welche bei jeder Störung des physiko-chemischen Zustandes der ihm enthaltenden Flüssigkeit vorkommen kann, zu Grunde gelegt ist. Dabei ist zwischen gesunden und syphilitischen Seren inbezug auf die Serumreak-



tion durch direkte Versuche ein ausschließlich quantitativer, aber kein qualitativer Unterschied gefunden worden, der unter verschiedenen Umständen, welche auf den Chemismus der Säfte und Gewebe des Organismus in hohem Grade störend einwirken, sich leicht ausgleichen kann. Eine ausführliche Analyse dieser Nebenwirkungen eines jeden beim Wassermannschen Verfahren angewandten Reagens gaben wir in einem besonderen Artikel[1]) und wollen wir hier nur daran erinnern, daß fast alle Forscher als den wesentlichsten Nachteil der Wassermannschen Reaktion die äußerste Nichthomologität ihrer Reagentien und die damit verbundene Komplikation ihrer Technik ansehen. Im besonderen wollen wir noch darauf hinweisen, daß der höchst schädliche Einfluß eines fremden Komplements auf die Empfindlichkeit der Reaktion von zweien der drei Schöpfer des anfänglichen Verfahrens der Serumdiagnose der Syphilis (Bruck aus Neissers Klinik) anerkannt wird, und daß nach Wassermanns eigenem Geständnis ein Teil der Reaktionen von schwach positivem Grade nicht spezifisch, d. h. durch die sogenannten Nebenwirkungen der Reagentien bedingt sein kann. Die Reagentien zur Wassermannschen Reaktion (besonders das Komplement) müssen ganz frisch sein; es ist schwer sie sich zu verschaffen, sie zu prüfen, und sie sind fast gar nicht haltbar. Deshalb ist eine tadellose Ausführung dieser Reaktion nur in sehr gut eingerichteten Laboratorien möglich, fordert viel Zeit und außerdem besondere Kenntnisse und Geschicklichkeit vom Experimentator. Zudem sind von verschiedenen Autoren so viele verschiedene Reagentien, „Verbesserungen" und sogar einzelne technische Handgriffe zur Ausführung dieser Reaktion vorgeschlagen worden, daß man kaum zwei Laboratorien nennen könnte, in denen die Technik der „typischen" resp. „klassischen" Wassermannschen Reaktion in den geringsten Einzelheiten die gleiche wäre, obgleich in der Reihe der feinen und zum Teil ganz unbekannten Erscheinungen, die auf diesen oder jenen Ausgang der Serumreaktion einen Einfluß ausüben, keine dieser Einzelheiten für gleichgültig angesehen werden kann. Offenbar muß ein jeder Experimentator

[1]) S. das Russische Journal für Haut- und venerische Krankheiten. 1914. Nr. 1.



sich, wie er nur kann, den Eigenschaften des Hauptreagenten, den er unter den Händen hat, dem „syphilitischen Antigen" anpassen, welches gewöhnlich aus der syphilitischen Leber bereitet wird und in solchem Falle natürlich nicht die gleichen Bestandteile und Eigenschaften aufweisen kann.

Der Wunsch, die bei der praktischen Anwendung der Serumreaktion aus obigen Gründen erwachsenden Schwierigkeiten zu beseitigen, hat zu zwei Vorschlägen Anlaß gegeben: 1. deren Ausführung in besonderen zentralen Instituten zu konzentrieren, und mit derselben Personen zu betrauen, die mit Erfahrung, Kenntnissen, allem nötigen Instrumentarium und sorgfältig ausgewählten Reagentien ausgestattet wären, oder 2. die Technik der Untersuchung zu vereinfachen, ohne dabei die Hoffnung aufzugeben, dieselbe im Sinne der Genauigkeit sogar zu vervollkommnen, und die Serumreaktion einem weiten Kreise praktischer Ärzte zugänglich zu machen.

Die Unzulänglichkeit des ersten Vorschlags ist offenbar, da die Vorzüge, die die Ausführung der Reaktion durch einen erfahrenen und dazu in den besten Bedingungen für diese Arbeit befindlichen Experimentator bieten würden, die Mängel der Reaktion ihrem Wesen nach nicht beseitigen und nicht einmal für die Ungelegenheiten entschädigen könnten, die aus der längeren Aufbewahrung des Hauptreagenten — des zu untersuchenden Serums — erwachsen würden, welches manchmal hunderte von Kilometern weit zugeschickt werden müßte. Es wäre somit gegen eine der Grundregeln der Technik der Serumreaktion, die Benutzung ganz frischer Reagentien, verstoßen.

Im Gegenteil, wenn die Ausführung der Serumreaktion einem jeden Arzt zugänglich geworden ist, so wird jeder Forscher imstande sein, nicht nur dem Laufe des Versuchs zu folgen und aus den einzelnen Momenten desselben zuweilen sehr wertvolle Winke für sich zu gewinnen, sondern, wenn nötig, auch dessen Empfindlichkeit abzuändern. Fügt man noch hinzu, daß durch die Vereinfachung der Technik der Serumdiagnose der Syphilis die Quelle der Fehler, die durch eine Abweichung von derselben bedingt werden, fast ganz verschwindet, und daß bei der Anwendung des Komplements des

zu untersuchenden Serums die Reagentien fast vollkommen homolog sein können; zieht man ferner in Betracht, daß in klinisch ausgesprochenen Fällen die fast nach jedem Verfahren erhaltenen Resultate der Serumreaktion übereinstimmen, und daß die zuweilen beobachteten Verschiedenheiten zu den klinisch wenig bedeutenden Übergangsreaktionen[1]) gehören, so sind die Vorzüge der Methode der Serumdiagnose mit vereinfachter Technik oder, anders gesagt, mit aktiven Seren, unzweifelhaft.

Ohne in die Geschichte der Entwicklung dieser Methode der Serumdiagnose der Syphilis näher einzugehen, wollen wir nur erwähnen, daß ihr zwei Prinzipien zu grunde liegen: 1. die Benutzung des physiologischen hämolytischen Systems (der hämolytische Ambozeptor + das Komplement) des zu prüfenden Serums inbezug auf die roten Blutkörperchen irgend eines Tieres oder 2. die Anwendung des immunen hämolytischen Ambozeptors für die roten Blutkörperchen des Menschen, d. h. für die Blutkörperchen der zu untersuchenden Person selbst. Beides wurde zuerst von uns vorgeschlagen,[2]) so daß die Modifikationen auch anderer Forscher sich von den unserigen nur durch Einzelheiten unterscheiden: bei der Benutzung des physio-

[1]) Die Einzelheiten s. in demselben Artikel.

[2]) Unsere erste Abänderung der Serumreaktion (das zu prüfende Serum in frischem Zustande + die roten Hammelblutkörperchen) beschrieben wir, da wir von der Idee der zweiten Reaktion mit dem antimenschlichen immunen hämolytischen Ambozeptor in Anspruch genommen waren, nur in einem russischen Journal. (Der praktische Arzt, 1908, Nr. 25—27.) Ein halbes Jahr später beschrieb aufs neue diese Reaktion fast ganz genau Hecht, der aus der deutschen Literatur unsere zweite Reaktion, die Reaktion von Bauer und die von Maslakowetz kennend und etwas nach rückwärts greifend, leicht auf die „Entdeckung" einer neuen Reaktion stoßen konnte, die natürlich bis in die Einzelheiten mit unserem ersten Verfahren übereinstimmte. Obgleich wir sogleich nach der Veröffentlichung von Hechts Arbeit auf unsere unzweifelhafte Priorität in bezug auf die Ausarbeitung des von ihm beschriebenen Verfahrens hinwiesen, wird diese Modifikation dennoch fast von allen Forschern aus unbekannten Gründen das Hechtsche genannt. Auch Hecht läßt sich nicht stören, ohne allen Vorbehalt dieselbe ausschließlich sich selbst zuzuschreiben, obgleich wir ihm auf seine persönliche Bitte hin rechtzeitig unseren $^1/_2$ Jahr vor seiner Mitteilung erschienenen Artikel mit der Beschreibung dieser Reaktion zusandten.

logischen hämolytischen Systems wird ein anderes hämolytisches Antigen genommen und zwar anstatt der roten Blutkörperchen von Hammeln solche von Meerschweinchen (unsere dritte Reaktion) oder Kaninchen (Emmery-Flemmingsche Reaktion), oder es wird die Wirkung des physiologischen hämolytischen Ambozeptors durch Hinzufügung von immunem Antihammelserum (Reaktion Stern) verstärkt, und in der Reaktion mit dem hämolytischen Indikator, der aus Blutkörperchen des Kranken und dem antimenschlichen hämolytischen Ambozeptor besteht, wird außer dem Komplement des zu prüfenden Blutes noch ein Komplement fremden Serums zugegeben (R. Noguchi, R. Dungern-Hirschfeld).[1])

Als gemeinsamer und am meisten charakteristischer Zug unserer und der erwähnten Reaktionen anderer Forscher erscheint unserer Ansicht nach namentlich der aktive Zustand des Serums, welcher an und für sich gewisse Eigenheiten der Serumreaktion, zu welcher man solche Seren benutzt, bedingt. Aus diesem Grunde halten wir es für nötig, alle diese Reaktionen in eine besondere Gruppe unter der Benennung „die aktive Methode der Serumdiagnose der Syphilis" zusammenzufassen.

Die am besten ausgearbeitete und meist zugänglichste dieser aktiven Methoden ist unsere erste Modifikation mit Benutzung des physiologischen hämolytischen Systems des zu untersuchenden Serums (dies ist auch das Verfahren Hechts, Levaditis, Sabrazès-Eckensteins, Hallion-Bauers, Weinbergs u. a.). Dieses Verfahren mit den Vervollkommnungen, welche in dasselbe später eingeführt wurden, gewinnt eine einwandfreie Bedeutung.

Die Anhänger der typischen Wassermannschen Reaktion wollen jedoch folgende Fehler in demselben sehen: Sie weisen auf die ihrer Meinung nach häufig vorkommende Eigenschaft der aktiven Seren, eine nichtspezifische Hemmung der Hämolyse zu verursachen, hin, ferner auf die Unmöglichkeit, den

[1]) Im Sinne einer Vereinfachung der Technik der Serumreaktion wäre es am richtigsten, dem Prinzipe der Benutzung einer so unbeständigen Erscheinung wie der Bindung des Komplements, ganz zu entsagen; es hat aber keine der bislang vorgeschlagenen Reaktionen (Farbenreaktion, Fällungsreaktion u. a.) auch nur annähernd die auf sie gesetzten Hoffnungen erfüllt.

Grad des die Hämolyse selbständig hemmenden Einflusses bei dem benutzten „syphilitischen Antigen“ zu beurteilen, da hier das Kontrollröhrchen bloß mit dem „syphilitischen Antigen“, ohne Serum, fehlt. Zu den Mängeln der ersten Abänderung der aktiven Methode (Benutzung des physiologischen hämolytischen Systems des zu erforschenden Serums) rechnen sie im besonderen den unbekannten und oft zu geringen Gehalt an physiologischem hämolytischen Ambozeptor oder Komplement in dem zu untersuchenden Serum.

Die Voraussetzung über die antikomplementären Eigenschaften der aktiven Seren ist wahrscheinlich auf Grund der Versuche einiger Forscher entstanden, bei denen die inaktivierten Seren durch aktive unter genauer Beobachtung aller übrigen Bedingungen der Technik der Wassermannschen Reaktion, d. h. bei denselben quantitativen Verhältnissen der Reagentien, ersetzt wurden. Zahlreiche Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß die vom Standpunkte der Empfindlichkeit dieses Verfahrens scheinbar vorteilhafte Inaktivierung (Beseitigung eines Überschusses des Komplements), in Wirklichkeit seine Empfindlichkeit herabsetzt, da sie wenigstens einen Teil der „Reagine“ des syphilitischen Serums zerstört. Einen solchen Einfluß der Inaktivierung beweisen: 1. die Möglichkeit, ohne die Empfindlichkeit der Reaktion zu schädigen, bei der Benutzung aktiver Seren die Menge des „syph. Antigens“ oder des zu untersuchenden Serums zu vermindern und 2. zahlreiche statistische Daten, denen zufolge in Fällen von Syphilis, insbesondere latenter oder schon behandelter, das positive Resultat der Serumreaktion mit der Benutzung aktiver Seren (möge sie in übrigen technischen Details auch mit der Wassermannschen Reaktion zusammenfallen) weit öfter zutage tritt als bei der typischen Wassermannschen Reaktion, das ist mit inaktivierten Seren; auch tritt die positive Serumreaktion bei der Benutzung aktiver Seren eher als bei der Wassermannschen Reaktion in der primären Periode der Syphilis auf und verschwindet bei Syphilitikern nach der Kur viel später. Es darf daher nicht verwundern, daß mit aktiven Seren öfter die positive Reaktion auch bei sogenannten Nichtsyphilitikern erhalten wird, welche die Wassermannsche Reaktion trotz aller Er-



wartung zu Syphilitikern macht, und erst die Beobachtung, Behandlung oder sogar die Sektion bestätigen ihre Angaben.

Der erste Versuch, bei der Wassermannschen Reaktion aktive Seren anzuwenden, rührt von Sachs her. Nachdem er aber mit solchen Seren mehrere nichtspezifische Reaktionen erhalten hatte, sprach er sich gegen die Anwendung dieser Seren zur Serumdiagnose der Syphilis aus, obgleich er selbst gefunden hatte, daß es möglich sei, nichtspezifische Reaktionen mit aktiven Seren zu vermeiden, wenn man eine geringere Menge des zu untersuchenden Serums oder des „syph. Antigens" nimmt. Auf Grund theoretischer Voraussetzungen über die „antikomplementären" Eigenschaften der aktiven Seren, sprachen sich gegen deren Anwendung bei der Serumreaktion Detre und Brezowsky, Kleinschmidt, Lesser, Hoehne und m. a. aus. Viele Forscher führten parallele Beobachtungen über die Serumreaktion aus, wobei man diese Reaktion in einem Falle genau nach der Wassermannschen Technik, in dem andern ganz ebenso und mit denselben Seren, die aber vorher der Inaktivierung nicht unterworfen worden waren, ausführte. Unter 230 derartigen Beobachtungen (darunter 45 zur Kontrolle gemachten) erhielt Boas 19·5% nichtspezifische (?) Reaktionen. Dennoch verzeichnet er das häufigere Vorkommen positiver Reaktionen mit aktiven Seren bei Syphilis mit Erscheinungen und früheres Eintreten bei primärer Syphilis und umgekehrt späteres Ausbleiben derselben nach der Kur. Isabolinski gewahrte oft (60 Beobachtungen) „nichtspezifische" Reaktionen bei der Benutzung aktiver Seren. Um das Komplement zu zerstören, ließ er die zu untersuchenden Seren einige Tage (!) im Eisschrank stehen. Hoehne und Kalb (379 Beobachtungen, darunter 92 zur Kontrolle) gewahrten mit aktiven Seren 22%, „nichtspezifische Reaktionen" und um ebensoviel öfter erhielten sie positive Reaktionen mit diesen Seren bei Syphilis. Grosz und Volk bemerkten keinen besonderen Unterschied in den Indikationen ihrer parallelen Beobachtungen. Nach Landsteiners und Müllers Untersuchungen (2813 Beobachtungen, darunter 600 zur Kontrolle) erweist sich die Wassermannsche Reaktion mit aktiven Seren viel empfindlicher, gibt bei primärer Syphilis 91% positiver Resultate, bei Syphilis II und III mit Erscheinungen 100% und in der latenten Periode 75%, wobei sie streng spezifisch bleibt. Graetz (156 Beobachtungen) bestätigt den spezifischen Charakter und die größere Empfindlichkeit der Serumreaktion mit aktiven Seren. Epstein und Deutsch (600 Beobachtungen) sahen in 12% häufiger die positive Reaktion mit aktiven Seren, als mit inaktivierten, seltener (6·7%) das Gegenteil, und sprechen sich zu gunsten der Anwendung der Reaktion mit aktiven Seren behufs Ergänzung der Wassermannschen Reaktion aus. Seligmann und Pinkus (104 Beobachtungen) fanden, daß die Anwendung aktiver Seren die Empfindlichkeit der Reaktion um 20% erhöht. Hecht und Lederer (220 Beobachtungen) konnten nur unbedeutende quantitative Unterschiede in einigen wenigen Fällen (in 6%



stärkere Reaktion mit aktiven Seren,[1]) in 3% schwächere mit inaktivierten) bemerken. Pereira (169 Beobachtungen) hebt die bedeutend größere Häufigkeit (um 55·8%) der positiven Serumreaktion bei der Anwendung aktiver Seren in Fällen veralteter Syphilis mit zweifelhaften Erscheinungen und im allgemeinen in Fällen von zweifelhafter Syphilis hervor. Hesse (2454 Beobachtungen) beobachtete etwas öfter die positive Serumreaktion mit aktiven Seren (gegen 4%) seltener das Gegenteil (gegen 4·5%).[2])

Wir sind somit zu dem Schluß berechtigt, daß die Neigung der aktiven Seren, nichtspezifische Serumreaktionen zu geben, kaum annehmar ist, und daß, falls sie vorhanden sein sollte, es doch nur in demselben Grade wäre, wie bei den inaktivierten Seren, nur mit dem Unterschied, daß infolge der größeren Empfindlichkeit der aktiven Methode diese nicht spezfischen Reaktionen hier etwas öfter und schärfer zutage treten können. Jedenfalls kann von nichtspezifischen Reaktionen bei der Benutzung inaktivierter Seren (bei der gehörigen Dosis von „syphil. Antigen" resp. Serum) nur als von sehr seltenen Ausnahmen geredet werden.

Die Unmöglichkeit, beim aktiven Verfahren einen Kontrollversuch nur mit „syphil. Antigen" (ohne das zu untersuchende Serum) anzustellen, um dessen selbständige antikomplementäre Eigenschaften zu bestimmen, die in Verbindung mit ebensolchen Eigenschaften des zu untersuchenden Serums eine nichtspezifische Hemmung der Hämolyse geben könnte, hat keine besondere Bedeutung, da die genannten Eigenschaften bei dem tauglichen „syphil. Antigen" nicht bedeutend sind und von einem gewissen Überschuß des hämolytischen Systems (hauptsächlich des hämolytischen Ambozeptors) sowohl bei der Wassermannschen Reaktion, als auch bei der Benutzung des physiologischen hämolytischen Systems ganz unterdrückt werden. Außerdem wird die Fähigkeit des genommenen „syphil. Antigens", solche nichtspezifische Reaktionen zu geben, vorher durch Titrieren mit einer großen Menge

[1]) Diese Forscher nahmen zur Reaktion mit aktiven Seren eine etwas kleinere Dosis „syph. Antigens" (im Vergleich zu der gewöhnlich gebräuchlichen bei der Untersuchung mit inaktivierten Seren).

[2]) Solche Fälle lassen sich wahrscheinlich durch die Gegenwart eines besonders starken Komplements in dem zu prüfenden Serum erklären

sicher nichtsyphilitischer und sicher syphilitischer Seren geprüft, aber nicht durch einen Versuch mit einem hämolytischen System bei Gegenwart des bloßen „syphil. Antigens“, da sogar die komplette Hämolyse in diesem Kontrollversuche noch nicht beweist, daß das benutzte „syphil. Antigen“ in derselben Dosis nicht auch eine nichtspezifische Serumreaktion, d. h. die Hemmung der Hämolyse in Gegenwart von Serum einer gesunden oder kranken, doch nicht an Syphilis leidenden, Person herbeiführen imstande ist.

Was die individuellen Schwankungen im Gehalt am physiologischen Ambozeptor betrifft, so sind dieselben, vielen Untersuchungen nach, gar nicht so groß, wie gewöhnlich angenommen wird [1]) und beeinflussen in Ausnahmsfällen höchstens den Grad schwachpositiver Reaktionen, deren Bedeutung für die Klinik ohnehin eine sehr fragliche ist. Außerdem ist es in Fällen, welche eine besondere Genauigkeit erfordern, nicht schwer, die Kraft des physiologischen hämolytischen Systems sehr genau durch Titrieren zu bestimmen, indem man die zur Auflösung eines bestimmten Volums der Blutemulsion erforderliche Zeit sich merkt, oder, noch besser, indem man zu gleichen Volumina des Serums verschiedene Quantitäten dieser Emulsion zusetzt. Selbstverständlich wird durch diese Titrierung die so zu sagen allgemeine hämolytische Kraft des Komplementes und des Ambozeptors des zu untersuchenden Serums insgesamt festgestellt. Man darf aber nicht vergessen, daß auch bei der typischen Wassermannschen Technik mehr oder weniger genau nur die Summe der hämolytischen Wirkung dieser beiden Faktoren festgesetzt werden kann, wobei zur Erhaltung

[1]) Eigens zu diesem Zwecke von vielen Autoren angestellte Untersuchungen haben gezeigt, daß der höchste Prozentsatz des Mangels an hämolytischem Ambozeptor 15% (?), der niedrigste 1%, durchschnittlich 5% beträgt; dieselben Größen für das Komplement sind 10% resp. 1%, durchschnittlich auch gegen 5%. Unseren Beobachtungen nach sind Fälle, wo es in frischem Serum an Komplement oder hämolytischem Ambozeptor fehlt eine Ausnahme, so daß die angeführten Zahlen für sehr übertrieben anzusehen sind, was wohl durch Fehler in der Technik (alte Seren) und am ehesten durch den Umstand zu erklären ist, daß solche Seren, die nur eine schwache hämolytische Eigenschaft an den Tag legten, zu den gar nicht hämolysierenden gerechnet wurden, (ausführliche Angaben darüber sind in demselben Artikel).

der Hämolyse eines gewissen Grades die Mengen des Komplementes und des Ambozeptors für ungefähr umgekehrt proportional angesehen werden.[1]) Die von uns angestellten Versuche mit einem Gemisch eines und desselben, teils aktiven, teils inaktivierten Serums in verschiedenen Mengenverhältnissen haben uns gezeigt, daß im physiologischen hämolytischen System gewöhnlich ein Überschuß von häm. Ambozeptor vorhanden ist, so daß dessen Titrierung durch Zusatz verschiedener Mengen Blutemulsion eigentlich als eine Titrierung des Komplements anzusehen ist.

Unsere Versuche wurden nach folgendem Plan ausgeführt:

NN der Serien der Versuche	Serum		Emulsion roter Hammelblutkörperchen 1 : 20	Formel der hämolytischen Kraft bei der genommenen Kombination
	aktives	inaktiviertes		
1	0·1	—	0·1	x + y
2	0·1	0·1	0·2	2 x + y
3	0·1	0·2	0·4	3 x + y
4	0·2	0·1	0·8	3 x + y

In einer Serie der Versuche wurde immer je 0·1 Blutemulsion zugegeben, in der zweiten je 0·2, in der dritten je 0·4, in der vierten je 0·8. Mit physiologischer NaCl-Lösung 0·85% wurde die Gesamtmenge der Reagentien in jedem Probierröhrchen auf 1 *ccm* gebracht. Indem wir die unbekannte Menge des hämolytischen Ambozeptors mit x, diejenige des Komplements mit y bezeichnen, erhalten wir für jede Serie der Versuche je eine Gleichung; diese Gleichungen sind in der letzten Spalte unseres Schemas verzeichnet. Die Differenz zwischen der ersten und zweiten Serie der Versuche bestimmt die Größe x, diejenige zwischen der dritten und vierten die Größe y. Durch unsere Untersuchungen haben wir die Überzeugung gewonnen, daß die Gegenwart überschüssiger Einheiten des hämol. Ambozeptors (d. h. des inaktiven Serums) die hämolytische Eigenschaft des zu untersuchenden Serums nicht vergrößert, während durch den Zusatz eines Überschusses (des Doppelten) von Komplement (d. h. aktivem Serum) diese Eigenschaft gewöhnlich um das Doppelte und zuweilen sogar um mehr wächst. Wir sind daraufhin berechtigt anzunehmen, daß in dem physiologischen hämolytischen System

[1]) Die alleinige Behauptung Thomsens, daß ein Überschuß von hämolytischem Ambozeptor nur auf die Geschwindigkeit der Hämolyse einen Einfluß ausübt, widerspricht den allgemeinen Ansichten.

gewöhnlich ein Überschuß an hämolytischem Ambozeptor vorhanden ist, und daß durch Titrieren des zu untersuchenden Serums mittels Hinzufügung verschiedener Mengen hämolytischen Antigens hauptsächlich der Gehalt an Komplement in demselben bestimmt wird. Ähnliche Resultate ergaben parallele Beobachtungen über die Hämolyse mittels aktiven Serums: 1. selbständiger; 2. unter Zusatz von immunem hämolytischem Antihammelambozeptor und 3. unter Zusatz von fremdem Komplement. Den Ambozeptor und das Komplement (zur Erhaltung der Hämolyse eines bestimmten Grades) für äquivalente Größen annehmend, stellten wir noch eine Reihe von Versuchen nach oben gegebenem Schema an, aber unter Zusatz verschiedener Mengen hämol. Antigens, der (für jedes gegebene Gemisch) vorausgesetzten Anzahl der hämolytischen Einheiten gemäß, und zwar:

NN der Versuche	Serum		Emulsion roter Hammelblutkörperchen 1 : 20	Physiologische Lösung 0·85% NaCl.
	aktives	inaktiviertes		
1	0·1	—	0·2	0·7
2	0·1	0·1	0·3	0·5
3	0·1	0·2	0·4	0·3
4	0·2	0·1	0·5	0·2

Die erhaltenen Resultate stimmten nahezu mit den vorhergehenden überein, da der günstige Einfluß der überschüssigen Einheiten des Komplements auf die Hämolyse deutlicher hervortrat als der Zusatz der Einheiten des Ambozeptors. Somit scheint Thomsens Behauptung inbetreff der nebensächlichen Bedeutung eines Überschusses von hämolytischem Ambozeptor für das physiologische hämolytische System sich zu bestätigen.

Obgleich man a priori nicht ableugnen kann, daß sogar die geringfügigsten Abweichungen von der Technik der Wassermannschen Reaktion auf den Verlauf der feinen und zum Teil unmerklichen Erscheinungen, die beim Entstehen der Serumreaktion eine Rolle spielen, einen gewissen Einfluß haben können, so hat doch das Studium von jetzt schon zahlreichen parallelen Beobachtungen verschiedener Autoren über die Serumreaktion nach der aktiven und nach der typischen Wassermannschen Methode uns davon überzeugt, daß in prägnanten Fällen (bei Syphilis mit Erscheinungen und bei sicher Nichtsyphilitischen), die Resultate beider Methoden übereinstimmen; in schwach ausgeprägten Fällen (primäre, latente oder behan-

delte Syphilis) kommen Abweichungen im Sinne einer größeren Empfindlichkeit des aktiven Verfahrens vor.

Aus allem Dargelegten sind wir berechtigt, den praktisch wichtigen Schluß zu ziehen, daß es wenigstens fast gleichgültig ist, nach welchem Verfahren (dem aktiven oder inaktiven) die Serumreaktion auf Syphilis gemacht wird, d. h. daß diejenige Technik zu wählen ist, welche den Arbeitsbedingungen des Experimentators unter den gegebenen Umständen am besten entspricht.

Unter den Methoden mit Anwendung aktiver Seren dürfte wohl das erste von uns vorgeschlagene Verfahren mit einigen später in dasselbe eingeführten Verbesserungen das in den meisten Fällen genaueste und zugänglichste sein. In unserem Laboratorium an der Klinik der Hautkrankheiten der Moskauer Universität leiten wir den Versuch gewöhnlich folgendermaßen ein. Wir tragen in 6 dünne Probierröhrchen je 0·2 des zu untersuchenden Serums ein; darauf geben wir in das Röhrchen Nr. 1 0·8 Blutemulsion, in Nr. 2 0·4 und in Nr. 3 0·2 zu; die bis zu 1 *ccm* fehlende Flüssigkeitsmenge in den drei ersten Probierröhrchen (mit dem Blut) wird durch physiologische Lösung (im voraus!) ergänzt und in die drei übrigen Röhrchen bringt man 0·4 (Nr. 4), 0·2 (Nr. 5) und 0·1 (Nr. 6) gelösten 1 : 5 „syphilitischen Antigens". Als „syphil. Antigen" benutzen wir den Extrakt von einem menschlichen Herzen; derselbe wird durch Aufgießen von absolutem Alkohol auf ein möglichst gesundes und frisches Herz im Verhältnis von 10 : 100 und 24-stündiges Stehen bereitet. Die Probierröhrchen werden auf eine $^1/_2$ Stunde in den Thermostat gestellt, worauf man in die Röhrchen Nr. 4, 5 und 6 Blutemulsion zugibt, u. zw. halb so viel als die Grenzmenge, die vom zu untersuchenden Serum innerhalb der halben Stunde in einem der Kontrollröhrchen (ohne „syphil. Antigen") vollständig aufgelöst worden ist.

Gewöhnlich muß zu dem Hauptversuch 0·1 Blutemulsion 1 : 20 (auf defibriniertes Blut berechnet!) zugegeben werden. Die bis zu 1 *ccm* fehlende Flüssigkeitsmenge wird durch physiologische Kochsalzlösung ergänzt. Die Reagensröhrchen werden noch für eine Stunde in den Thermostaten gestellt und die Resultate des Versuches nach zweistündigem Stehen der Röhrchen bei Zimmertemperatur verzeichnet.



Nr. der Versuche	1	2	3	4	5	6	
Serum	0·2	0·2	0·2	0·2	0·2	0·2	30 Minuten bei 38°
„Syph. Antig.“ (Menschenherzextr. 1:5)	—	—	—	0·4	0·2	0·1	
Physiol. Kochsalzlösung 0·85% NaCl.	—	0·4	0·6	—	0·2	0·3	
Hammel-(Meerschw.-)Blutemuls. 1:20	0·8	0·4	0·2	—	—	—	
Hammel-(Meerschweinchen-)Blutemulsion 1 : x	—	—	—	0·4	0·4	0·4	30 Min. bei 38°

Um die Serumreaktion für positiv anzuerkennen, ziehen wir nur die volle oder beinahe vollkommene Hemmung der Hämolyse im Hauptversuch (Serum + „syphil. Antigens“) in Betracht und bezeichnen den Grad der Reaktion durch einen Bruch, dessen Zähler die Zahl der Zehntel der zu dem Hauptversuch zugegebenen Blutemulsion ist, dessen Nenner die kleinste Zahl der Zehntel des gelösten (1 : 5) „syph. Agens“ (in Gestalt eines alkoholischen Extrakts aus einem menschlichem Herzen 10 : 100) darstellt, welche bei Gegenwart des zu untersuchenden Serums die Hämolyse ganz oder beinahe vollständig gehemmt hat. Positiv nennen wir eine solche Serumreaktion, deren Grad durch einen Bruch, welcher = 1 ist, stark positiv — eine Reaktion, deren Grad durch einen unechten Bruch ausgedrückt wird; alle Reaktionen, deren Grad durch Brüche, die kleiner als 1 sind, ausgedrückt sind, gehören zu den negativen. Der Grund zu einer solchen Bezeichnung des Grades der Serumreaktionen ist die schon erwähnte Voraussetzung, daß durch das Titrieren mittels Zugabe verschiedener Mengen hämolytischen Antigens der Komplementgehalt in dem zu untersuchenden Serum bestimmt wird und daß eine überschüssige Menge des Komplements in einem gewissen Grade durch eine größere Dosis des „syph. Antigens“ aufgewogen wird. Beim Fehlen der Hämolyse in den Kontrollröhrchen korrigieren wir den Versuch durch Hinzufügen einer möglichst geringen Menge eines sicher hämolytischen (natürlich des kräftigsten) Serums von einem sicher gesunden Menschen.[1])

[1]) Die mit Hilfe verschiedener Korrekturen erhaltenen Resultate der Serumreaktion sind weniger zuverlässig und dürfen nur in wenig zweifelhaften Fällen in Betracht gezogen werden.

Das beschriebene Verfahren unterscheidet sich von unserem anfänglichen und von allen später vorgeschlagenen Modifikationen desselben durch eine zweimal größere Menge des zu untersuchenden Serums und durch die Anpassung der Dosis des „syph. Antigens" an die hämolytische Kraft (resp. an den Komplementgehalt des zu untersuchenden Serums). Infolgedessen rechneten wir darauf, die Reaktion mit einer größeren Menge „syphil. Reagine" durchzuführen, was ihre spezifische Empfindlichkeit erhöhen muß, und um zugleich einen größeren Überschuß des hämolytischen Systems zu haben, was seinerseits die Reaktion allen nicht spezifischen Einflüssen gegenüber größere Widerstandskraft verleihen und die Deutlichkeit der Veränderungen des hämolytischen Indikators erhöhen muß. Der von uns angewandte Überschuß des hämolytischen Systems entspricht ungefähr dem, den auch die Wassermannsche Reaktion anwendet und dessen Tauglichkeit, ja sogar Notwendigkeit, durch zahlreiche Untersuchungen hinlänglich bewiesen ist. Die Kompensation der überschüssigen hämolytischen Fähigheit des zu untersuchenden Serums ist praktisch bequemer als der Zusatz einer größeren Blutemulsionsmenge zu dem Hauptversuch. Die zur Analyse verwendeten Seren (sowie das Geschirr) müssen ganz rein sein. Es ist am besten, Seren zu benutzen, die bei Zimmertemperatur im Laufe von 24 Stunden sich vom Koagulum abgeschieden haben. Die Hammelblutkörperchen brauchen nicht gewaschen zu werden. Sollten solche nicht zu haben sein, so kann diese Reaktion mit roten Blutkörperchen des Meerschweinchens gemacht werden.

Die Firma Tryndin in Moskau hat nach unseren Angaben ein besonderes Wasserbad zur Ausführung der beschriebenen Reaktion konstruiert. Dasselbe stellt einen mit einem Doppelboden versehenen Kasten auf Füßen vor (s. Fig. Nr. 1 und 2). Die Vorder- und Hinterwand sind aus Glas. Im Innern des Kastens befindet sich ein Gestell aus Metall mit einer Öffnung für das Thermometer und numerierten Löchern für die Probierröhrchen. Während der Ausführung der Reaktion wird in das Bad warmes Wasser von 37° C. eingegossen und unter dasselbe ein gewöhnliches Öllämpchen[1]) gestellt. Die Kon-

[1]) Auf der Abbildung soll statt der Spirituslampe ein Öllämpchen dargestellt werden.



struktion unseres Bades unterscheidet sich von derjenigen aller früher vorgeschlagenen durch ihre Einfachheit (es fehlt der ganz unnütze Thermoregulator) und durch die Trichter an den offenen Enden der Probierröhrchen. Mittels der Trichter hängen diese so, daß die Reaktion von Anfang bis zu Ende vor den Augen des Experimentators verläuft; auch erleichtern sie das Zufügen der Reagentien. Infolge der größeren Wärmekapazität

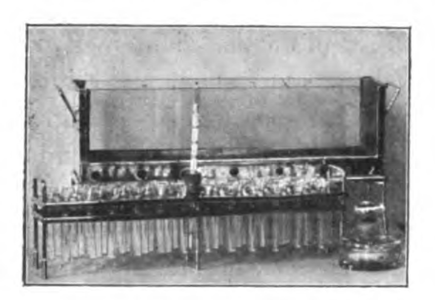


Fig 1.

des Wassers und der geringen Menge der Reagentien verläuft hier die Reaktion bedeutend schneller, so daß wir sie gewöhnlich in einer halben Stunde beendigen (15 Minuten dauert das Titrieren der hämolytischen Kraft des zu untersuchenden Serums und 15 Minuten die zweite Phase der Reaktion).

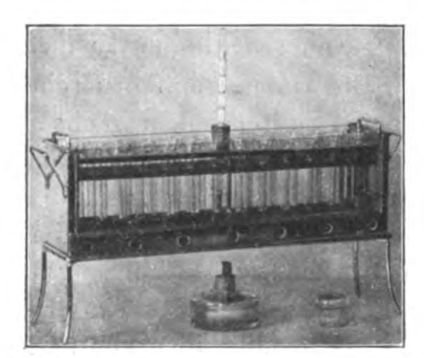


Fig. 2.

Vergegenwärtigt man sich, wie kompliziert, ungenau und wenig ausgearbeitet die Technik der Serumdiagnose der Syphilis nach der typischen Wassermann-Neisser-Bruckschen Methode ist, wie unsicher daher die Resultate dieses am meisten anerkannten und aus unbekannten Gründen auf eine ausschließliche Genauigkeit prätendierenden Verfahrens sind, und wie leicht und deshalb sogar mit weniger Irrtümern ein gleicher,

ja sehr oft ein genauerer Aufschluß durch die aktive Methode erhalten wird, da das Inaktivieren wegfällt und die Reagentien fast ganz homolog sind, so versteht es sich von selbst, wie weitgehend die Anwendung derselben angezeigt ist. Bei unserem Besuche der serologischen Abteilung Levaditis am Pariser Pasteurschen Institut vor zwei Jahren im Sommer hatten wir die Freude, uns zu überzeugen, daß alle Serumreaktionen dort ausschließlich nach dem von uns vorgeschlagenen Verfahren in Levaditis [1]) eigener Modifikation (sogar ohne Titrieren des hämolytischen Systems), dabei ohne irgendwelche Prüfung der Resultate mittels der Wassermannschen Reaktion ausgeführt werden.

Wir sind zur Zeit freilich noch nicht berechtigt, vorauszusagen, daß die aktive Methode die klassische Wassermannsche Reaktion überall verdrängen wird; doch ist es schon hinlänglich klar, daß die Zeit gekommen ist, diese Methode zu würdigen, und daß der Forscher, der es nicht für möglich hält, an den Angaben der Wassermannschen Reaktion achtlos vorüberzugehen, noch weniger berechtigt ist, die Resultate der aktiven Methode außer acht zu lassen und sie neben der alten Wassermannschen Reaktion anwenden muß, wie es z. B. in einem der bedeutendsten Zentren der wissenschaftlichen Erforschung der Syphilis, in Neissers Klinik (Wassermannsche und Sternsche Reaktion), geschieht.

Zum Schluß halte ich es für meine angenehme Pflicht, dem Herrn Direktor der Klinik für Hautkrankheiten, Professor Dr. J. F. Seleneff, für seine geneigte Leitung und Hilfe hier meinen tiefsten Dank auszusprechen.

Eingelaufen am 25. November 1913.

---

[1]) Schema des Versuchs nach Levaditi: 1. 0·1 Serum, + 0·3 phys. Lösung, + 0·1 Blutemulsion und 2. 0·1 Serum, + 0·1 „syphil. Antigen," + 0·2 phys. Lösung, + 0·1 Blutemulsion.



Aus der k. k. Universitätsklinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten (Vorstand Prof. Dr. Ernst Finger) und dem k. k. pathologisch-anatomischen Univ.-Institut in Wien (Vorstand Hofrat Prof. Dr. Anton Weichselbaum).

Zur Frage des Prostatasekretes.

Von Dr. **Max Straßberg.**

(Hiezu Taf. V.)

Trotz des großen Interesses, das besonders in der letzten Zeit dem Prostatasekrete zugewendet wurde, ist die Frage der Zusammensetzung des Prostatasekretes, sowie der Abstammung seiner einzelnen Bestandteile offen geblieben.

Bis 1881 beschrieben die Anatomen und Physiologen das Sekret der Prostata als eine klare, schleimigzähe fadenziehende Flüssigkeit, ungefähr nach Art des wasserklaren, schleimigen Tropfens, der manchmal nach langdauernden, heftigen Erektionen aus dem orificium urethrae austritt. Erst Fürbringer (1) stellte fest, daß das Prostatasekret milchig trüb und dünnflüssig ist, amphoter oder leicht sauer reagiert und einen höchst charakteristischen Geruch besitzt. Die milchige Trübung ist mikroskopisch durch „massenhafte, farblose, mäßig stark lichtbrechende, runde, selten ovale oder eckige Körner" bedingt, die auch stellenweise innerhalb der Epithelzellen vorkommen. Fürbringer nahm an, daß sich die Körnchen in den Drüsenzellen entwickeln und durch Schwund der Zellmembran freiwerden. Auf Grund des Phosphorgehaltes und der Löslichkeitsverhältnisse deutete Fürbringer den Hauptbestandteil der Körner als Lezithin. Einige Male sah er im Prostatasekret auch große kollostrumkörperchenähnliche Gebilde.

Seither wurde das Prostatasekret von fast allen Autoren als eine milchige Aufschwemmung von Lezithinkügelchen in einem eiweißhaltigen Fluidum beschrieben und das Lezithin als der spezifische Bestandteil des Sekretes erklärt. Bering (2) berichtete im Jahre 1905, daß das Prostatasekret deutlich sauer und nicht amphoter reagiere. Im exprimierten Sekret fand er kleine granulierte, dann glatte Körner, Epithelzellen, aber keine Leukozyten. Bering erwähnte ausdrücklich, daß die granulierten und glatten Körnchen keine Eigenbewegung haben. Posner und Rapaport (3) bezeichneten 1905 den Vorgang der Lezithinabsonderung als eine echte Sekretion der Drüsenepithelien, ähnlich der Fettsekretion der Mamma. Ist der Abfluß des Sekretes aus irgendwelchen Gründen gehemmt, dann wandern durch positive Chemotaxis des Lezithins Leukozyten



in das Drüsenlumen ein, nehmen durch Phagozytose die Lezithinkörnchen in sich auf und schwellen so zu kollostrumkörperchenähnlichen Gebilden an, wodurch es zum allmählichen Schwund der freien Lezithinkörner kommt. Diese Verhältnisse treten sehr deutlich bei der chronischen Prostatitis auf. Casper basierte sogar eine Einteilung der chronischen Prostatitis auf die Verminderung der Lezithinkörner und hält diejenige Form für die schwerste, in welcher die Lezithinkörner vollkommen fehlen. Dettre und Sellei (4) wiesen noch im gleichen Jahre durch ihre experimentellen Untersuchungen eine besondere Avidität der Leukozyten dem Lezithin gegenüber nach, und zwar kann bei der Lezithinphagozytose nicht nur das Protoplasma, sondern auch der Kern der Leukozyten Körnchen aufnehmen. Diese Funktion bezeichneten sie als Phagokaryose. Im Jahre 1907 fand Sellei (5) diese Phagokaryose bei 40 Fällen von Prostatitis 14 mal. C. Posner (6) teilte 1909 in der Berliner medizinischen Gesellschaft mit, daß er im Prostatasekret doppelbrechende Körner gefunden habe, und zwar seien das die durch Leukozyten aufgenommenen Lezithinkörner. In der Diskussion zu diesem Vortrage schlug Kayserling vor, statt der Bezeichnung „Lezithin“ lieber den weniger präjudizierenden Ausdruck „Lipoïd“ zu gebrauchen. Schlagenhaufer (7) fand im gleichen Jahre in Prostatakarzinomen, sowie in ihren Metastasen histologisch doppelbrechende Lipoïde, ebenso im Abstreifsekret der normalen Prostata, während er sie in den Drüsenepithelzellen niemals nachweisen konnte. Schlagenhaufer erklärte dies damit, daß die doppelbrechenden Lipoïde der Prostatakarzinome als Produkte einer gesteigerten, vielleicht auch gestörten Funktion der karzinomatösen Prostataepithelzellen aufzufassen sind und daß zum Sichtbarwerden der doppelbrechenden Substanzen gewisse Zersetzungen gehören. Die chemische Untersuchung dieser doppelbrechenden Lipoïde durch Panzer ergab kein abschließendes Resultat. Jedenfalls handelt es sich seiner Meinung nach nicht um Cholestearinester.

Jm Jahre 1910 veröffentlichte Björling (8) seine später so sehr angefochtenen Untersuchungen über das Prostatasekret und konstatierte, daß die Prostatakörnchen weder aus Lezithin, noch überhaupt aus einer einzigen Art bestehen, daß ein Teil der Prostatakörnchen vielleicht durch Abschnürung resp. Zerfall von Leukozyten entstehen und daß lebende Leukozyten im Prostatasekret, auch wenn sie reichlich vorkommen, keinen pathologischen Zustand des Sekretes beweisen. Gegen Lezithin spricht, wie Björling nachwies, die Löslichkeit aller Fettkörnchen in Azeton, Auf Grund seiner Untersuchungen stellte er sieben verschiedene Formen von Prostatakörnchen auf, die sich alle auf drei Grundformen zurückführen lassen: granulierte, hyaline und Fettprostatakörnchen; die Namen sind von den Protoplasmabestandteilen der Leukozyten, dem Grano- und Hyaloplasma hergeleitet, von denen die betreffenden beiden Arten der Prostatakörnchen abstammen sollen. Björling reproduzierte sogar Übergangsbilder, die die Abstammung der granulierten und hyalinen Körnchen vom Leukozytenprotoplasma beweisen sollen. Aus der Tatsache

daß Björling bei 26 Patienten, die von seiten der Prostata keine pathologischen Erscheinungen boten, bei 26 Sexualneurasthenikern und in 39 Fällen von chronischer Gonorrhoe, wo das Sekret durch gewöhnliche Massage exprimierbar war, Leukozyten in wechselnder Menge gefunden hat, zog er den Schluß, daß das Vorhandensein und die Menge der Leukozyten im Prostatasekret gar keine Beziehung zu den klinischen Symptomen habe.

Diese Arbeit blieb natürlich nicht unbeantwortet. Fürbringer (9) polemisierte 1911 gegen die Argumente Björlings in der Lezithinfrage und schloß sich der Anregung Kayserlings bezüglich des Namens „Lipoïdkörner" an. Die mehrfachen Erscheinungsformen der Prostatakörner gab er zu. C. Posner (10) wandte sich vor allem gegen Björlings Ansicht über die Lezithinkörnchen, sowie über das manchmal reichliche Vorkommen von Leukozyten im normalen Prostatasekret. Er verlangte für die Diagnose einer Prostatitis stets den Befund ganz deutlich zusammengeballter Massen von Rundzellen. Im gleichen Jahre färbte H. Posner (11) die Prostatalipoïde nach der Ciaccioschen Methode, konnte aber daraus keinen sicheren Schluß auf die Natur der Lipoïde ziehen, da diese Reaktion weder für gewisse Lipoïdarten, noch für Lezithin spezifisch ist. Goldberg (12) behauptete, Björling habe nicht mit vollkommen normalem Material gearbeitet. Er konnte übrigens, im Gegensatze zu Björling, in fast allen normalen Fällen Prostatasekret exprimieren.

Björling (13) reagierte auf die Einwände der genannten Autoren, und modifizierte seine ursprünglichen Behauptungen insoferne, als er zugab, daß die hyalinen Prostatakörnchen nicht von den Leukozyten, sondern vom Epithel abstammen, und indem er den Namen „Lipoïdprostatakörnchen" aufgriff. Im übrigen aber hielt er an seinen Ansichten fest, und fügte als weiteren wichtigen Beweisgrund für die Abstammung der granulierten Prostatakörnchen vom Leukozytenprotoplasma, die an ihnen beobachtete, amöboïde Bewegung hinzu. Im allgemeinen ist nach Björling das exprimierte Prostatasekret nicht mit dem physiologischen Prostatasekret identisch, so z. B. fand er im Abstreifsekret der Prostata niemals granulierte Körnchen, während sie im exprimierten Sekret normalerweise in großer Menge vorkommen.

Fischl und Kreibich (14) teilten die Prostatakörnchen nach ihrer Färbbarkeit in sudanophile, chromophile und achromophile Körnchen ein, wobei die ersten den lipoïden, die zweiten den granulierten und die dritten den hyalinen Prostatakörnchen Björlings entsprechen sollen. Auch Fischl und Kreibich gaben an, im normalen Prostatasekret nur ausnahmsweise Leukozyten gefunden zu haben. Sie konnten bei Sudan-Methylenazurfärbung von Gefrierschnitten in den Drüsenepithelzellen azuro- nnd sudanophile rundliche Einschlüsse sehen, die gelegentlich miteinander kombiniert vorkamen, so daß halbmond- oder ringförmige Bildungen mit sudanophilem Rande und azurophilem Zentrum oder azurophilem Rande und sudanophilem Zentrum in den Drüsen-



epithelzellen zustande kamen. Diese Kombinationen sind wie die Tuberkelbazillen säurefest. Außerdem konnten Fischl und Kreibich noch säurefeste Körnchen in der glatten Muskulatur der Prostata nachweisen.

Bevor wir uns unseren eigenen Befunden zuwenden, müssen wir noch die erst kürzlich erschienene Arbeit von Sehrt (15) erwähnen, der im Schnittpräparat die Doppelbrechung der Lipoïdkörnchen in den Prostataepithelzellen nachweisen konnte.

Eigene Beobachtungen.

Vor allem untersuchten wir sicher normale Fälle, z. B. 16- bis 24 jährige, junge Leute mit Psoriasis vulgaris, Sycosis barbae oder Pityriasis versicolor, die angaben, niemals eine venerische Krankheit durchgemacht zu haben und in ihren geschlechtlichen Funktionen vollkommen normal zu sein. Wir ließen die Patienten zuerst urinieren, überzeugten uns von der Klarheit und Filamentenfreiheit des Urins und massierten nun bei dem gebückt stehenden Patienten $^1/_2$ bis eine Minute lang energisch die Prostata von der Peripherie des Organes gegen sein Zentrum hin. In einer kleinen Zahl der Fälle konnten wir beim vollständig normalen Patienten gar kein Sekret aus der vorderen Harnröhrenöffnung gewinnen, bei den übrigen höchstens zwei bis drei Tropfen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die meisten bei der Massage einen Sphinkterkrampf bekommen, der den Austritt des Prostatasekretes in die vordere Harnröhre verhindert und ihnen auch einige Minuten nach der Massage das Urinieren unmöglich macht. Um diesem Krampf vorzubeugen, wiesen wir die Patienten an, während der Massage zu urinieren zu versuchen, was in den meisten Fällen von Erfolg begleitet war. Das gewonnene Sekret untersuchten wir z. T. im hängenden Tropfen bei Zimmertemperatur, beziehungsweise in einem kleinen, vorne mit einer Glasscheibe versehenen Thermostaten (Firma Zeiß), in den man das Mikroskop hineinstellen kann bei 37° Celsius, z. T. fixierten wir es sogleich durch Formolzusatz während mehrerer Stunden, zentrifugierten es mehrmals mit Wasser und konnten auf diese Weise einen Vorrat für Dauerpräparate erhalten.

Das normale Prostatasekret ist, kurz gesagt, eine dünnflüssige, trübe, opalfarbene Flüssigkeit, die mikroskopisch aus sehr zahlreichen, verschieden großen Körnchen besteht, ver-



einzelt geschichtete corpora amylacea, abgestoßene Epithelien und manchmal ganz wenige Leukozyten enthält. Die Körnchen erscheinen im Nativpräparat (Fig. 1) bei starker Abblendung z. T. als ganz blasse, homogene Gebilde mit zarter Kontur, während andere deutlich mehr oder weniger granuliert erscheinen. Andere wieder sind stark lichtbrechend und schwimmen infolge ihres geringen, spezifischen Gewichtes zu oberst hart an der Unterfläche des Deckglases. Wir wollen uns des leichteren Verständnisses halber der Nomenklatur Björlings bedienen und die Körnchen als hyaline, granulierte und lipoïde Prostatakörnchen bezeichnen.

Um uns über die Art und die Genese der Prostatakörnchen orientieren zu können, suchten wir im Schnittpräparate im Lumen der Drüsenschläuche und in den Prostataepithelzellen nach den einzelnen Bestandteilen des exprimierbaren Sekretes. Wir teilten möglichst frisch der Leiche entnommene Vorsteherdrüsen in mehrere Scheiben, fertigten Gefrierschnitte an, fixierten die übrigen Scheiben in Formol, Müller-Formol, im Altmannschen Osmiumsäure-Formol-Gemisch nach der Ciaccioschen, nach der Dietrichschen Methode (16) und betteten die Präparate in Paraffin ein. Zur Verwendung gelangten folgende Färbungen: Hämalaun- Eosin, Lithium- Karmin, Sudan III, Scharlachrot, Methylenazur, Karbolfuchsin-Methylenblau, Heidenhains Eisenhämatoxylin, Kulschitzky-Lösung.

Am auffallendsten sind die Lipoïdbefunde in der Prostata. In den Drüsenepithelzellen sind meist in der basalen Hälfte, häufig aber auch im freien Anteil der Zellen mehr oder weniger zahlreiche, verschieden große Körnchen eingelagert, die sich mit Sudan rotbraun, nach der Altmannschen Methode sowohl im Gefrier- als auch im Paraffinschnitt intensiv schwarz färben. Diese Körner sind in Alkohol und Azeton löslich, ein Verhalten, das sich am besten nachweisen läßt, wenn man von zwei aufeinanderfolgenden Gefrierschnitten der Prostata den einen gleich mit Sudan- oder Scharlachrot färbt, den andern erst nach Vorbehandlung in Azeton. Während im ersten Falle in den Drüsenepithelzellen wie im Drüsenlumen zahlreiche, braunrot gefärbte Körnchen zu sehen sind, kann man in dem mit Azeton

vorbehandelten Gefrierschnitte kein einziges mit Sudan gefärbtes Körnchen finden. Bei der Fixierung nach der Ciaccioschen Methode (17) sind die Prostatalipoïde in Alkohol, Xylol und Azeton unlöslich. Man kann auf diese Art im Paraffinschnitte die schönsten Sudan- und Scharlachrotpräparate erzielen. Die Doppelbrechung der Lipoïdkörnchen im Schnittpräparate wurde erst kürzlich von Sehrt konstatiert.

Sowohl bei Osmium- wie bei Sudanfärbung sieht man neben den soliden auch häufig halbmond- und ringförmige Lipoïdkörner, die eine ungefärbte Hälfte, beziehungsweise ein ungefärbtes Zentrum erkennen lassen. Bei Nachfärbung z. B. der Osmiumpräparate mit basischen Farbstoffen wie Lithium-Karmin (Fig. 2) oder Methylenblau werden diese ungefärbten Bestandteile der halbmond- und ringförmigen Lipoïdkörnchen rot, respektive grün tingiert. Umgekehrt können basophile Ringe mit lipoïdem Zentrum vorkommen, oder basophile Körnchen am Rande mit kleinen Lipoïdtröpfchen besetzt sein. Diese Kombinationen von lipoïden und albuminösen Zellprodukten erweisen sich im Karbolfuchsinpräparate bei nachfolgender, ausgiebiger Salpetersäure- und Alkoholdifferenzierung als säurefest. Abgesehen von diesen in Gemeinschaft mit Lipoïden vorkommenden basophilen Körnchen finden sich in manchen Epithelzellen, sowie im Drüsenlumen homogene Vollkörner, die sich ganz mit Lithium-Karmin, Methylenblau, noch intensiver aber mit Methylenazur und Heidenhainschem Eisenhämatoxylin (Fig. 3) färben. Es handelt sich hier wohl um die bereits von Weski (1903) beschriebenen Sekretkugeln (18), die in den Prostataepithelzellen gebildet werden und dann in das Drüsenlumen austreten.

Außer den bereits erwähnten lipoïden Körnchen und den homogenen, stark basophilen (Weskischen) Körnchen fanden wir im Schnittpräparat (Fig. 3) frei im Drüsenlumen granuliert erscheinende, infolge ihrer fädigen und körnigen Struktur speziell bei Heidenhain-Färbung gut sichtbare Körnchen, und außerdem ganz blasse, homogene, mit zarter Kontur versehene Gebilde, die fast gar keine Färbung annehmen und die wir bei Erörterung des exprimierten Prostatasekretes bereits angeführt haben.



Wir haben demnach im Lumen der Drüsenschläuche außer den im exprimierten Sekret bereits beschriebenen Prostatakörnchen die bisher bloß in den Epithelzellen bekannten Weskischen Sekretkugeln konstatieren können. Wir untersuchten nun neuerdings das exprimierte Prostatasekret und zwar auf diese Körnchen hin und konnten auch hier bei Methylenazur- und Heidenhainfärbung (Fig. 4) außer den bekannten Körnchentypen zahlreiche homogene, mit den genannten Farbstoffen intensiv tingierte Elemente (die Weskischen Sekretkugeln) nachweisen.

Um auf Grund unserer Befunde unsere Stellung zu den schwebenden Fragen des Prostatasekretes zu präzisieren, müssen wir bezüglich der Lipoïde eingestehen, daß wir infolge der bisher noch völligen Unklarheit in den diesbezüglichen Grundbegriffen zu keinem befriedigenden Resultat gelangen konnten. Die Lipoïdkörner bestehen sicher nicht aus Lezithin, da sie in Azeton löslich sind. Der positive Ausfall der Ciaccioschen Reaktion (Unlöslichkeit der Prostatalipoïde in Alkohol, Xylol und Azeton nach Fixierung mit sauren Chromsalzen) ist, wie bereits von mehreren Seiten erwähnt wurde, nicht spezifisch für Lezithin. Die Doppelbrechung der Prostatalipoïde spricht nach neueren Forschungen ebenfalls gegen Lezithin, da die Anisotropie bloß von der Menge und dem Konzentrationsgrade der Cholestearinbeimengung zum Lipoïdgemisch abhängen soll (19). Aber auch der Cholestearingehalt der Prostatalipoïde kann nicht groß sein, da die diesbezügliche Probe beim exprimierten Prostatasekrete (Eindampfen des Sekretes, Auflösen des Rückstandes in Chloroform, Zusatz von Essigsäureanhydrid und von konzentrierter Schwefelsäure) nur geringe Spuren von Cholestearin nachweisen ließ. Um ausschließen zu können, daß die positive Cholestearinprobe durch eventuell beigemengte rote Blutkörperchen zustande gekommen sei, haben wir Deckglaspräparate des exprimierten, mit Formol fixierten Prostatasekretes, sowie Gefrierschnitte der Drüse nach der gleichfalls als sehr empfindlich gerühmten, allerdings noch nicht genügend ausprobierten Dietrichschen Methode gefärbt.

Diese Methode gründet sich auf die Fähigkeit einiger Cholestearingemische, nach Vorbehandlung mit Chromsalzen einen halt-



baren Hämatoxylinlack zu bilden. Im Deckglaspräparat tingierten sich bei dieser Färbung die Lipoïdkörnchen, entsprechend ihrem bloß spurenweisen Cholestearingehalte, schwarzbraun; in nach der Dietrichschen Methode behandelten Ciaccio-Präparaten und Gefriersehnitten waren in den Epithelzellen deutlich schwarzbraune Lipoïdtröpfchen nachweisbar. Jedenfalls handelt es sich bei den Prostatalipoïden um zusammengesetzte Körper, deren einzelne Komponenten chemisch noch vollkommen ungeklärte Gebilde darstellen.

Was die hyalinen Körnchen betrifft, so ist es höchst wahrscheinlich, daß sie von den Epithelien abstammen, nur ist noch nicht bekannt, ob sie in den Drüsenepithelzellen bereits vorgebildet sind oder als flüssiges Sekret die Epithelzellen verlassen und erst im Drüsenlumen Tropfenform annehmen. Aus ihrem reichlichen Auftreten im normalen, wie im pathologischen, im exprimierten, wie im Abstreifsekret scheint es sich um sehr wichtige Sekretprodukte der Prostata zu handeln.

Sehr umstritten sind die granulierten Prostatakörnchen. Während Björling sie als deutlich granuliert, wie das Protoplasma der Leukozyten beschreibt, behaupten Fischl und Kreibich, daß sie nicht granuliert sind und bloß eine chagrinierte Oberfläche haben. Das Nativpräparat, lebenswarm im hängenden Tropfen untersucht, zeigt so deutliche Granulierung der Körnchen, daß wir die Bedenken Fischls und Kreibichs nicht teilen können. Um nachträgliche Veränderungen der Körnchen zu verhindern und sie im wasserklaren Medium suspendiert zu erhalten, haben wir das in Formol fixierte und mit Wasser gewaschene Prostatasekret im hängenden Tropfen untersucht und konnten unter den nunmehr günstigsten Verhältnissen unverkennbar Granulierung konstatieren. Die granulierten Prostatakörnchen sind verschieden groß, höchstens wie ein Leukozytenkern und haben häufig auch eine unregelmäßige Gestalt. Um alle Fehlerquellen auszuschalten, haben wir in der großen Brutkammer des pathologisch-anatomischen Institutes bei 37° Celsius Tisch und Mikroskop aufgestellt, alle mit dem Sekret in Berührung kommenden Gegenstände vorgewärmt, die Patienten im Brutofen selbst massiert und das gewonnene Sekret im hängenden Tropfen stundenlang mit der



Immersionslinse beobachtet. Die von Björling als wahrscheinlich angenommene Abschnürung der granulierten Körnchen von den Leukozyten konnten wir niemals konstatieren; solange die Leukozyten lebten, zogen sie immer die ausgesandten Protoplasmafortsätze wieder zurück. Auch beim allmählichen Abkühlen und Absterben des Sekretes konnten wir niemals eine Abschnürung sehen. Wohl kam es hin und wieder vor, daß ein granuliertes Körnchen einem Leukozyten anlag, aber in solchen Fällen Übergangsbilder zu konstruiern, wäre eine Täuschung. Auch dem wichtigsten Argumente Björlings, für die Genese der granulierten Körnchen von den Leukozyten, nämlich der amöboïden Bewegung der granul. Körnchen, können wir nicht beistimmen. Wir konnten zwar eine scheinbare Gestaltveränderung an ihnen konstatieren, aber das war keine echte, amöboïde Bewegung, bei der langsam Prostatafortsätze ausgesandt werden, in die Granula hineinwandern und die dann langsam wieder zurückgezogen werden, sondern mehr ruckweise Gestaltveränderungen, die durch Drehungen der unregelmäßig geformten granulierten Prostatakörner zustande kamen. Wir konnten sogar nach Formolfixierung, also im sicher toten Sekret, noch deutlich genau dieselben Gestaltveränderungen nachweisen. Auf Grund dieser Befunde glauben wir mit Recht der Ansicht entgegentreten zu können, daß die granulierten Prostatakörnchen von den Leukozyten abstammen.

Fischl und Kreibich fanden in den Drüsenepithelzellen bei Methylenazurfärbung intensiv blaue Körnchen und behaupten, daß diese azurophilen Körnchen mit den granulierten Björlings identisch seien. Diese azurophilen Körnchen haben aber ausgesprochen homogene Struktur, während die granulierten Körner im exprimierten Sekret feinste Granula enthalten. Die Überlegenheit des in Formol fixierten, am Deckglas angetrockneten Sekretpräparates gegenüber dem unfixierten, hängenden Sekrettropfen gestattete uns mit Hilfe komplizierter Färbungen die Weskischen Sekretkugeln auch im exprimierten Sekrete zu konstatieren.

Was nun die Genese der granulierten und der Weskischen Körnchen anbelangt, so sind die letzteren bekanntlich präformiert in den Prostataepithelzellen, die ersteren Ab-



kömmlinge, vielleicht Zerfallsprodukte der Drüsenepithelien. Es hat ja auch das Protoplasma der Prostataepithelzellen, speziell bei Heidenhainfärbung, eine fädige und feinkörnige Struktur wie die granulierten Prostatakörnchen, andererseits enthalten, wie bereits Björling in seiner ersten Arbeit über die Prostatakörnchen beschrieben hat, die granulierten Körner manchmal Lipoïdeinschlüsse, die doch in erster Linie in Epithelzellen auftreten.

Zur Beurteilung des Sekretbefundes bei der chronischen Prostatitis wird es bei fehlenden Gonokokken gut sein, sich nach wie vor daran zu halten, ob zahlreiche konglobierte Leukozyten im Sekret vorhanden sind; selbstverständlich wird man zur Vermeidung von Fehldiagnosen vor der Massage die Harnröhre gut reinigen müssen. Auch das reichliche Auftreten mit Lipoïdkörner vollgepfropfter Phagozyten wird für die Diagnose von Wichtigkeit sein.

Schlußsätze.

1. Das normale Prostatasekret ist in der Mehrzahl der Fälle bei geeigneter Technik durch Massage exprimierbar und enthält nur vereinzelte Leukozyten.

2. Die lipoiden, hyalinen und granulierten Bestandteile des exprimierbaren Sekretes sind Abkömmlinge der Epithelzellen, die letzteren vielleicht Zerfallsprodukte derselben.

3. Die Prostatalipoïde sind wahrscheinlich chemisch zusammengesetzte Gebilde, die zum Teil auch Cholestearin enthalten.

4. Die Annahme Björlings bezüglich der Abstammung der granulierten Prostatakörnchen von den Leukozyten, speziell die einer amöboïden Bewegung der granulierten Körnchen, beruht auf Täuschung.

5. Die von Fischl und Kreibich behauptete Identität der Weskischen Sekretkugeln mit den granulierten Prostatakörnchen besteht nicht.

6. Wir haben im mit Methylenazur und Heidenhains Eisenhämatoxylin gefärbten Prostatasekret außer den lipoïden, hyalinen und granulierten Körnchen als vierte Art von Prostatakörnchen die bisher nur im Drüsenepithel bekannten Weskischen Sekretkugeln gefunden.

Literatur.

1. Fürbringer, P. Untersuchungen über die Herkunft und klinische Bedeutung der sog. Spermakristalle usw. Zeitschrift f. klin. Med. 1881. Bd. III. — 2. Bering. Untersuchungen über Prostatasekret, insbesondere der corpora amyloïdea. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. LXXV. 1905. — 3. Posner und Rapaport. Prostatasekret und Prostatitis. Deutsch. med. Wochenschrift. Nr. 13. 1905. — 4. Detre und Sellei. Die Wirkung des Lezithins auf die Leukozyten. Berl. klin. Wochenschrift Nr. 30.



1905. — 5. Sellei, J. Zur Zytologie des Prostatasekretes usw. Zeitschr. f. Urologie Bd. I. 1907. — 6. Posner, C. Untersuchungen über die Genitalsekrete des Mannes. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 6. 1909. — 7. Schlagenhaufer. Über Lipoïde und doppelbrechende Substanzen in Prostatakarzinomen. Verh. der deutsch. path. Gesell. XIII. Tag. 1909. — 8. Björling, E. Woraus bestehen die Prostatakörner? Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CIII. 1910. — 9. Fürbringer. Zur Kenntnis der Natur der Prostatakörner. Zeitschr. f. Urologie. Bd. V. 1911. — 10. Posner, C. Bemerkungen über das Prostatasekret. Zeitschr. f. Urologie. Bd. V. 1911. — 11. Posner, H. S. Prostatalipoide und Prostatakonkretionen. Zeitschr. f. Urologie. Bd. V. 1911. — 12. Goldberg, B. Untersuchungen über das Vorkommen von Leukozyten im Prostatasekret. Derm. Zentralbl. Nr. 12. 1911. — Derselbe. Über den Befund massenhafter Körnchenkugeln im Prostatasekret. Zeitschr. f. Urol. Bd. VI. 1912. — 13. Björling. Weitere Beiträge zur Kenntnis der Prostatakörner. Zeitschrift f. Urol. Bd. VI. 1912. — Derselbe. Zur Frage des Vorkommens von Leukozyten im Prostatasekret. Derm. Zentralbl. Nr. 7. 1912. — 14. Fischl und Kreibich. Über Prostatasekretion. Wiener kl. Wochenschr. 1911. p. 901. — 15. Sehrt, E. Über das Vorkommen einer doppelbrechenden Substanz als Normalbestandteil der Prostataepithelzellen des Menschen und Farren. Virchows Arch. Bd. CCXIV. 1913. — 16. Dietrich, A. Eine Differenzierung der fettartigen Substanzen. Zentralbl. f. exp. Path. und Anat. Bd. XXI. 1910. — Karwicka, M.D. Über das physikalische Verhalten und das physiologische Vorkommen der doppelbrechenden Lipoïde. Zieglers Beitr. 1911. Bd. L. — 17. Ciaccio Über das Vorkommen von Lezithin. Zentralbl. f. exper. Path. und path. Anat. Bd. XX. 1909. — Derselbe. Beiträge zum Studium der Zellipoide. Zentralbl. Bd. XX. 1909. — Kasarinoff. Vergleichende Untersuchungen zur Histologie der Lipoïde. Zieglers Beitr. Bd. XLIX. Heft 3. — Kayserling, C. Nachweis, Vorkommen und Bedeutung der Zellipoide. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 47. 1910. — 18. Weski. Beiträge zur Kenntnis des mikroskopischen Baues der menschl. Prostata. Anat. Hefte von Merckel u. Bonnett. Bd. XXI. 1903. Heft 66—67. — Petersen. Beiträge zur Histologie der Prostata. Anat. Hefte v. Merckel u. Bonnett. Bd. XXXIX. 1909. Heft 119. — 19. Aschoff. Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Zieglers Beitr. Bd. XLVII. 1910. — Derselbe. Ein Beitrag zur Myelinfrage. Verh. d. deutsch. path. Gesell. X. Tag. 1907.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. V.

Fig. 1a. Exprimiertes Prostatasekret im hängenden Tropfen. (Ölimmersion.) *a* = Lipoidkörnchen, *b* = verschieden große hyaline Körnchen, *c* = granulierte Prostatakörnchen verschiedener Form und Größe.

Fig. 1b. Exprimiertes Sekret nach Formolfixierung am Deckglas angetrocknet mit Heidenhains Eisenhämatoxylin gefärbt. (Ölimmersion.) *a* = basophile (Weskische Körnchen), *b* = verschieden große hyaline Körnchen, *c* = granulierte Körnchen.

Fig. 2. Paraffinschnitt nach Altmannscher Fixierung, Nachfärbung mit Lithium-Karmin. Verschieden große sudano- sowie basophile Körnchen und Kombinationen derselben im Drüsenepithel. (Ölimmersion.) *a* = Lipoidkörnchen, *b* = basophile Körnchen, *c* = Kombinationsformen derselben, *d* = Zellkerne.

Fig. 3. Paraffinschnitt nach Müller-Formolfixierung. Färbung mit Heidenhains Eisenhämatoxylin. (Ölimmersion.) Basophile (Weskische Körnchen) im Drüsenepithel, sowie im Drüsenlumen. *a* = Drüsenepithel, *b* = basophile (Weskische Körnchen), *c* = granulierte Körnchen im Drüsenlumen, *d* = hyaline Körnchen im Drüsenlumen.

Eingelaufen am 16. Dezember 1914.



Fig. 1 a Fig. 1 b

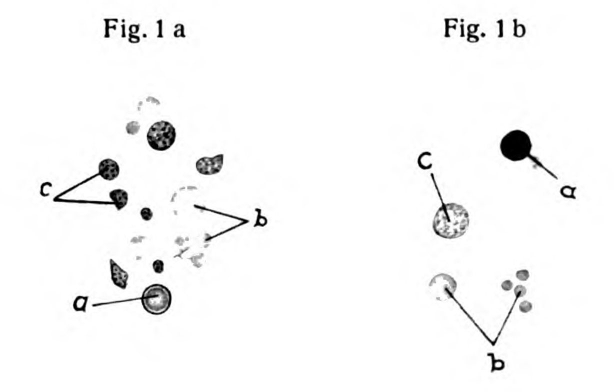


Fig. 2

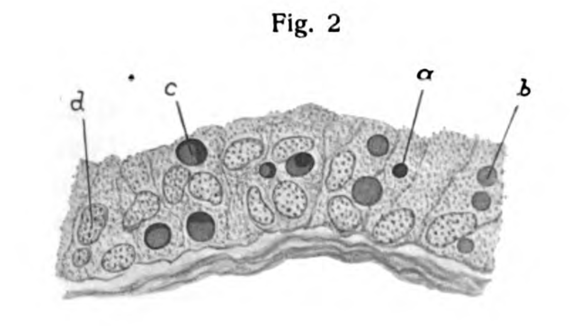
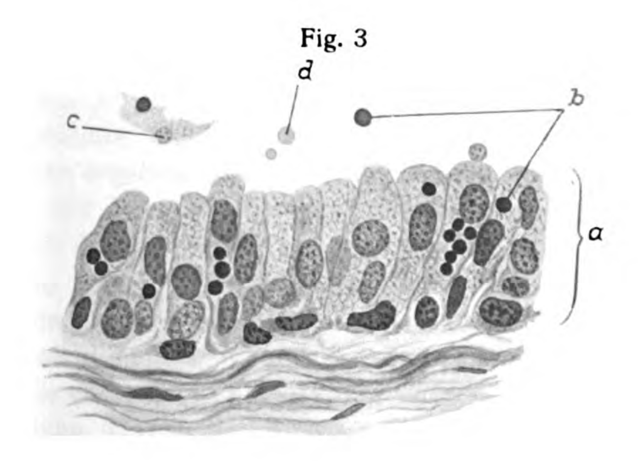


Fig. 3



Strassberg: Prostatasekret.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Aus der Hautabteilung des Allerheiligenhospitals in Breslau.
(Vorstand: Prof. Harttung.)

Über Nervensymptome bei frischer Syphilis.

Von **Otto Leopold**,
Sekundärarzt der Abteilung.

Die Frage nach einer Stellung von Tabes und Paralyse in ätiologischer Hinsicht und im System der Pathologie ist lange Jahre eine offene und vielumstrittene gewesen. Wenn auch diese beiden großen Gruppen Erkrankungen des Zentralnervensystems immer in Beziehungen zur Lues gebracht worden sind, so ist das doch zum Teil sehr zögernd geschehen, und die Zeit liegt noch nicht zu ferne, in der Niemeyer in seiner klassischen allgemeinen Pathologie ausrufen konnte: „Die armen Tabeskranken! — zu ihren sonstigen Leiden und Beschwerden müssen sie noch den gewiß in vielen Fällen ungerechten Vorwurf tragen, daß sie ihre Krankheit selbst verschuldet hätten."

Über den Begriff einer Metalues hinaus ist man nun heutzutage durch exakte Forschungen und Arbeiten, speziell durch die des Japaners Noguchi, zu einer präzisen Antwort auf die Frage nach der Begründung dieser Krankheiten gelangt. An die Untersuchung des Liquor sowohl nach der physikalischen wie nach der chemischen und bakteriologischen Richtung hin, haben sich ungeahnte Schlüsse für das Verständnis dieser schweren Störungen ergeben, aber sogleich sind mit der wachsenden Erkenntnis der Verhältnisse eine Anzahl neuer Fragen aufgetaucht, deren Entscheidung von größter Wichtigkeit und Interesse ist. So auch vor allem diejenige nach dem Zeitpunkt, in welchem das zentrale Nervensystem von der Infektion ergriffen wird, und diejenige, ob nicht vielleicht schon in ganz frühester Zeit eine bestimmte Entscheidung oder gewissermaßen ein Urteil über jene Kranke gefällt werden kann.

Die Frage nach der Beteiligung des Nervensystems bei der frischen Lues ist in der Literatur schon sehr früh aufgetaucht. Bereits



1880 schreibt **Lang**[1]) „über Häufigkeit und Frühzeitigkeit der syphilitischen Erkrankung des zentralen Nervensystems und über Meningealirritation bei beginnender Syphilis". Er versteht darin unter Meningealirritation verschiedene meist kurz dauernde Symptome, welche zuweilen dem Ausbruche des syphilitischen Exanthems vorangehen oder dasselbe begleiten, nämlich Kopfschmerz, Schwindel, Verstimmung, gelinde Temperatursteigerung, vermehrte Pulsfrequenz, Differenz in der Weite der Pupillen, verlangsamter Puls. Und besonders bezeichnet er als spinale Meningealirritation Schmerzen und Parästhesien in den Beinen in Verbindung mit Schwächegefühl und Müdigkeit. Außerdem haben ein interessantes objektives Symptom, welches ebenfalls auf irritative Prozesse innerhalb des Rückenmarks oder dessen Häute hinweist, ungefähr gleichzeitig **Jarisch**[2]) und **Finger**[3]) zum Gegenstande ihrer Untersuchung gemacht, aus welcher hervorgeht, daß der Exanthemeruption eine schnelle Steigerung der Haut- und Sehnenreflexe konstant vorangeht, welche Steigerung nach einigen Tagen einem Sinken unter die Norm Platz macht, wonach sich schließlich langsam wieder normale Reflexerregbarkeit einstellt. Pathologisch-anatomisch führte **Lang** die Meningealirritation auf wahrscheinliche Infiltrationszustände in den Häuten des Zentralnervensystems oder in diesem selbst zurück.

Bemerkenswert erscheint mir eine hierhin gehörige Arbeit von Magnus **Möller** „Zur Kenntnis der Rückenmarkssyphilis"[4]), in der er 5 Fälle von Rückenmarkssyphilis im frühen Stadium der Lues beschreibt, bei denen gleichzeitig oder kurz nach Auftreten von sekundären Haut- und Schleimhautsymptomen sich ein in allen Fällen ziemlich analoges Krankheitsbild von Schmerzen im Bereich der Rückenwirbel, von Blasenstörungen, von Paraplegien der Beine mit zunächst auftretenden Reflexsteigerungen und nachfolgendem Schwinden der Reflexe zeigte.

Nonne äußert sich in seinem Werke „Syphilis und Nervensystem" zu dieser Frage, wie folgt: „Seit **Rumpfs** und **Naunyns** diesbezüglichen statistischen Darlegungen, wissen wir, daß innerhalb des ersten Jahres, gar nicht selten, daß innerhalb der ersten Monate nach der syphilitischen Infektion sogar hie und da die Syphilis bereits eine organische Erkrankung des Nervensystems produzieren kann."

Noch eingehender und häufiger äußerte man sich zu dieser Frage, seitdem der Liquor cerebrospinalis in den Bereich der Untersuchungen gezogen wurde. **Ravaut**[5]) berichtet über 38 Liquoruntersuchungen bei Sekundärluetischen, von denen 19 vor der Behandlung pathologisch waren. **Ravaut** glaubt, daß jede Veränderung des Liquor cerebrospinalis

[1]) **Lang**. Wiener mediz. Wochenschrift. 1880.
[2]) Wiener mediz. Blätter. 1881. p. 353.
[3]) Über eine konstante nervöse Störung bei florider Syphilis. Vierteljahresschrift für Dermat. und Syph. 1881. p. 260.
[4]) **Möller**. Archiv für Dermatologie. 1891.
[5]) **Ravaut**: „Les Réactions nerveuses tardives observés chez certains syphilitiques traités par le Salvarsan et la Meningovascularité syphilitique. Presse médical. Nr. 18. März 1912.

als eine Erkrankung des zentralen Nervensystems angesehen werden muß, und daß diese Liquorveränderungen sehr lange manifesten klinischen Symptomen von seiten des Nervensystems vorausgehen können. Der Liquor könne später wieder normal werden, ohne je zu klinischen Symptomen geführt zu haben, oder aber er bleibe pathologisch und es träten im Laufe der Zeit klinische Symptome hinzu.

Ravaut hat sich seit einer Reihe von Jahren sehr eingehend mit dem Studium der Zerebrospinalflüssigkeit bei der Lues befaßt und hat zusammenfassend darüber in der Revue mensuelle de Médecine interne et de Therapeutique[1]) berichtet. Danach ergab die physikalische Untersuchung des Liquors fast stets Drucksteigerung; das Aussehen war meist klar auch bei sonst stark positiven Befunden. Bakteriologisch konnte er niemals Spirochaeten finden. Zytologisch fand er häufig Lymphozyten, mononukleäre, zuweilen auch polynukleäre, die auf einen akuten luetischen Prozeß an den Meningen schließen ließen. Die Lumbalveränderungen könnten auftreten ohne irgend ein klinisches Nervensymptom und würden dann ohne die Lumbalpunktion verborgen bleiben. Im übrigen gehen das Auftreten und die Stärke der Lumbalveränderungen gleichen Schritt mit dem Auftreten der übrigen sichtbaren Luessymptome, indem die positiven Befunde sich bei starken Exanthemen hauptsächlich fanden. Wenn die Syphilis mit Nervensymptomen einhergehe, sei die Lymphozytose die Regel. „Bei den Syphilitikern, deren Nervensystem intakt ist, ist der Liquor normal. Daher soll das unerwartete Auftreten zelliger Elemente sofort die Aufmerksamkeit auf das Nervensystem oder die Augen lenken und kann man oft bei einer sorgfältigeren klinischen Untersuchung einige Nervensymptome entdecken, die bis dahin versteckt waren.“ Mit der Prognose sollte man, wenn ein scheinbar abgeheiltes Nervensymptom von der zytologischen Reaktion überdauert wird, auf jeden Fall sehr vorsichtig sein. Chemisch fand R. bei der sekundären Lues meist keine Eiweißvermehrung, nur zuweilen, wenn klinische Nervensymptome vorhanden waren, beobachtete er sie. Die Wassermannsche Reaktion des Liquors sei negativ bei sekundärer Lues, auch wenn der Liquor sonst pathologisch wäre. Zusammenfassend stellt Ravaut die vorübergehenden Liquorveränderungen der sekundären Lues, die auf die Therapie zurückgehen, den bleibenden Liquorveränderungen der sogenannten metaluetischen Erkrankungen gegenüber. Zwischen diesen beiden großen Gruppen gebe es Erkrankungen, die nach Abheilung der übrigen Luessymptome eine klinisch nachweisbare Nervenaffektion zeigen und bei denen der Liquor verändert sei. Die Liquoruntersuchungen seien im stande, uns Rechenschaft darüber zu geben, wie weit das Nervensystem in allen Stadien der Lues befallen sei. In der Sekundärperiode handele es sich um eine wirkliche Septikämie und das Nervensystem könne ebenso wie die Haut und andere Organe von der Krankheit befallen werden.

[1]) Ravaut: „Le Liquide céphalorhachidien au cours de la Syphilis acquise et héréditaire.“ Rev. mensuelle de Médecine interne et de Therapeutique. Juni 1909.



In einer späteren Arbeit[1]) berichtet er über seine Liquoruntersuchungen im wesentlichen dasselbe, nur korrigiert und erweitert er seine früheren Feststellungen bezüglich der Wassermannschen Reaktion. Dieselbe finde sich auch zuweilen bei der sekundären Lues und zwar besonders dann, wenn auch sonst noch positive Nervensymptome beobachtet würden. Sie könne sich aber auch vorfinden, wenn sonst keine Nervensymptome vorhanden wären und sogar bisweilen bei negativem Wassermann auftreten. Wenn die Wassermannsche Reaktion im Liquor positiv sei, so finde sich stets auch eine Eiweißvermehrung.

Fraenkel hat an der Syphilisabteilung von Arning im allgemeinen Krankenhause St. Georg in Hamburg auf Nonnes Anregung Lumbalpunktionen bei frisch primär und frisch sekundär Luetischen vorgenommen und berichtet darüber,[2]) daß unter 15 Fällen von rezenter unbehandelter Lues die subjektiv und objektiv keine Symptome von seiten des Nervensystems zeigten, 5 mal eine positive Wassermannsche Reaktion im Liquor gefunden wurde. Dieselbe mußte allerdings gesucht werden und fand sich in vier Fällen erst bei höherer Auswertung des Liquors. Lymphozytose wurde in drei von diesen Fällen konstatiert, Nonne-Apeltsche Reaktion nur in einem einzigen Falle und auch nur als Spur von Opaleszenz. Nonne äußerte sich dazu in einer Sitzung des ärztlichen Vereins zu Hamburg, daß solche Fälle wie die fünf positiven, die Fraenkel beschrieben, jedenfalls vom theoretischen Standpunkte aus als für spätere metaluetische Erkrankungen des Nervensystems prädisponierte Fälle betrachtet werden müßten.

Boas und Lind berichten in einer kurzen Arbeit[3]) über 12 Fälle, darunter 4 kongenital luetische Kinder, 5 Fälle von sekundärer Lues, ein Fall von Lues maligna praecox und 2 Fälle von tertiärer Lues. Von diesen 15 Fällen zeigten 5 positiven Befund, d. h. Globulinvermehrung und Lymphozytose, keinen positiven Wassermann. Die Arbeit enthält wie auch fast alle anderen erschienenen Arbeiten keine genaueren Angaben über Untersuchungen des Nervensystems, abgesehen von Notizen wie „Nervensystem o. B“.

Ernst Schulze schreibt in einer hierhin gehörenden Arbeit[4]): „Gibt die Spinalflüssigkeit die Wassermannsche Reaktion, so ist der Schluß berechtigt, daß das Zentralnervensystem luisch affiziert ist; zu der Allgemeindiagnose ist jetzt eine Lokaldiagnose hinzugekommen. Freilich erleidet dieser Schluß insofern eine Einschränkung, als die Unter-

[1]) Ravaut: „Les Indications cliniques et therapeutiques fournies par la Ponction lombaire au cours de la Syphilis acquise et hereditaire.“ Monde medical. Octobre 1911.

[2]) Fraenkel: „Weitere Beiträge zur Bedeutung der Auswertungsmethode der Wassermannschen Reaktion im Liquor cerebrospinalis.“ Zeitschrift für Neurologie.

[3]) Boas und Lind: „Untersuchung der Spinalflüssigkeit bei Syphilis ohne Nervensymptome.“

[4]) Ernst Schulze: „Über syphilogene Erkrankungen des Zentralnervensystems.“ Mediz. Klinik. 1912. Nr. 48.

suchung der Spinalflüssigkeit im Stadium der sekundären Syphilis vielfach eine Wassermannsche Reaktion gegeben hat, ohne daß auch die weitere Beobachtung immer eine ausgesprochene Erkrankung an einem spezifischen Nervenleiden hätte nachweisen können. Jene Affektion heilt mithin oft aus; die Personen, bei denen das nicht der Fall ist, sind vielleicht die Kandidaten der schweren Nervenleiden luetischen und metaluetischen Ursprungs."

Sehr große Arbeiten sind über diesen Stoff von George Dreyfuß geschrieben worden. Aus einer[1]) entnehme ich, daß er in zirka 80% der Fälle im unbehandelten Sekundärstadium der Lues Veränderungen der Lumbalflüssigkeit fand. Lag die syphilitische Infektion schon mehrere Jahre zurück, so fand er bei klinisch intaktem Nervensystem entweder keine Veränderungen oder ganz geringe Lymphozytose als Residuum früherer erheblicherer Liquorveränderungen. Seien in dieser Periode wesentliche Veränderungen vorhanden, so sei dies ein Zeichen ernster syphilitischer Erkrankung des Zentralnervensystems auch bei Fehlen sonstiger objektiver und subjektiver Nervensymptome. Diese pathologischen Liquorreaktionen könnten lange Zeit den klinischen Nervensymptomen vorauseilen. Der jeweilige Lumbalbefund sollte die Richtschnur für das therapeutische Handeln abgeben. Die reparablen klinischen Symptome verschwänden regelmäßig viel schneller als die Veränderungen in der Lumbalflüssigkeit. Sei die Lumbalflüssigkeit aber nicht normal geworden, so komme es meist über kurz oder lang zu klinisch manifesten Rezidiven.

In einer anderen Arbeit[2]) schreibt Dreyfuß, daß Lumbalflüssigkeitsveränderungen in allen Stadien der Lues auftreten könnten, bei primärer und sekundärer Lues in zirka 80% der Fälle auch bei Fehlen aller klinischer Nervenerscheinungen. In der großen Mehrzahl der Fälle ginge diese pathologische Liquorreaktion unter der bisher üblichen Therapie oder auch spontan völlig zurück und zeigte damit an, daß die Syphilis des Zentralnervensystems völlig geheilt sei, auch wenn noch sonst irgendwo im Körper sich Spirochaetenreste finden könnten. Während sich beim frischen Luetiker außerordentlich häufig Lumbalveränderungen finden, konnte er diese bei jahrelang zurückliegender Lues nur sehr selten feststellen. „Theoretische Überlegungen sprechen nach unserer Ansicht dafür, daß im wesentlichen diejenigen Luetiker, die ihre pathologischen Liquorreaktionen nicht verlieren, sowie solche, die schwere Veränderungen im Latenzstadium aufweisen, aller Voraussicht nach Kandidaten für die luetischen und metaluetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems sind." Dreifuß stellt weiter in dieser Arbeit auf Grund seiner zahlreichen Beobachtungen — es handelt sich um 900 Lumbal-

[1]) George Dreyfuß: „Die Bedeutung der modernen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für die Beurteilung isolierter Pupillenstörungen nach vorausgegangener Syphilis." Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 30.

[2]) Dreyfuß: „Erfahrungen über Salvarsan." Münch. med. Wochenschrift. 1912.



punktionen — fest, daß jede über kurz oder lang meist auch klinisch nachweisbare Verschlechterung sich in einem Anschwellen der pathologischen Reaktionen des Liquors ausdrücke, jede Besserung in einem Abschwellen. „Ist die Syphilis des Zentralnervensystems unter der Therapie ausgeheilt, so wird und bleibt der vorher pathologische Liquor normal." In einer weiteren Arbeit[1]) berichtet Dreyfuß über Untersuchungen bei 22 unbehandelten Sekundärluetischen ohne objektiven Befund am Nervensystem. Er fand bei diesen kein einziges Mal völlig normalen Liquor (17 mal Eiweißvermehrung, 5 mal Drucksteigerung). Er schließt daraus, daß in der Sekundärperiode der Lues das Nervensystem außerordentlich häufig affiziert ist, erkennbar an den pathologischen Veränderungen des Liquor zerebrospinalis, der ihm „das feinste Reagens einer Erkrankung des Zentralnervensystems" zu sein scheint. „Diese Befunde, sprechen durchaus im Ravautschen Sinne, daß die Lues secundaria eine Septikämie ist, die mit besonderer Vorliebe die Haut und das Nervensystem befällt. „In dem Sekundärstadium, d. h. in der Dispersionsperiode der Syphilis, ist zweifellos das Zentralnervensystem, wenn es befallen ist, viel universeller affiziert als später. In den großen Lymphzysternen haben die Spirochaeten so günstige Lebensbedingungen, daß schon auf Grund theoretischer Überlegungen meistens eine lange und intensive Therapie nötig ist, um die Infektionserreger bis auf den letzten Rest zu vernichten. Solange das aber nicht geschehen ist, ist die Lumbalflüssigkeit aller Voraussicht nach verändert. Jedes Vernichten der Spirochaeten wird von einem Abschwellen, jedes Wuchern von einem Ansteigen der pathologischen Veränderungen begleitet sein. „Dreyfuß glaubt in etwas optimistischer Weise, wenn die Luestherapie durch eine ständige Kontrolle der Lumbalflüssigkeit geleitet werde, würden die Erkrankungen des Nervensystems der Tertiärperiode sich vermeiden lassen.

In einer Arbeit über „Akustikuserkrankungen im Frühstadium der Lues insbesondere nach Salvarsan" konnten Knick und Zaloziecki in allen ihren Fällen pathologische Veränderungen der Lumbalflüssigkeit feststellen.

Nonne sagt auf der V. Jahresversammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte zu Frankfurt am Main: „Was die Lymphozytose und die Globulinreaktion betrifft, so wissen wir aus vielen klinischen und kontrollierenden anatomischen Untersuchungen, daß beide Reaktionen bei den echt syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems vorkommen." „Wir haben die Vermutung, daß nur solche Luetiker am Nervensystem erkranken, die die Lymphozytose nach der Behandlung der primären und sekundären Syphilis nicht verloren haben. Bewiesen ist das aber noch keineswegs." „Daß die Lymphozytose durch spezifische Therapie beeinflußt wird, das glauben wir durch eine kleine Reihe von Untersuchungen festgestellt zu haben." An einer anderen Stelle gibt Nonne

[1]) Dreyfuß: „Nervöse Spätreaktionen Syphilitischer nach Salvarsan." Münch. med. Wochenschrift. 1912.

an, daß er bei Lues II in 40% der Fälle Pleozytose im Lumbalpunktat gefunden habe.

Außerdem finden sich in der neueren Literatur noch Mitteilungen über Spirochaetenbefunde im Liquor cerebrospinalis und zwar eine Arbeit von Rasch[1]). Er bezeichnet darin jedoch das Auftreten der Spirochaeta pallida intra vitam in der Zerebrospinalflüssigkeit als ganz besonders selten. Trotz zahlreicher Untersuchungen sei ihm nur in diesem einen Falle der Nachweis gelungen, was er durch die Seltenheit so schwerer Veränderungen wie im vorliegenden Falle erklärt.

Sézary und Paillard[2]) schreiben, daß es ihnen gelungen sei bei einem 33jährigen Patienten, der zahlreiche papulöse und papuloulzeröse Syphilide aufwies und eine linksseitige Hemiplegie erlitten hatte, im Lumbalpunktate lebende Spirochaeten nachzuweisen. Wechselmann berichtet,[3]) daß es ferner noch zwei anderen, Ranke und Schneißer, gelungen sei, Spirochaeten im Lumbalpunktat von syphilitischen Meningoenzephalitiden der Neugeborenen nachzuweisen. Wechselmann schreibt, daß „frühzeitig schon in der präroseolen Epoche der Syphilis das zentrale Nervensystem und besonders die Meningen befallen werden". Mehrfach habe er Veränderungen der Zerebrospinalflüssigkeit bei frischen Schankern gefunden. Er führt 7 Fälle von frischer Lues im ersten Stadium an mit positivem Lumbalbefund. Er weist auf den Gegensatz hin, daß die Syphilis der Haut und Schleimhäute auf unsere Therapie ausheile, während sie nach Wochen oder Jahren sich im zentralen Nervensystem bemerkbar mache. Diese Verschiedenheit der Wirkung unserer Heilmittel beruhe auf der Differenz in der Ausbreitung und Angreifbarkeit der Krankheitsherde. „Das Schicksal des Syphilitischen hängt in erster Linie davon ab, ob es gelingt, die Lymphräume des zentralen Nervensystems zu sterilisieren".

Die obengenannten Autoren haben einen verhältnismäßig sehr hohen Prozentsatz positiver Liquorbefunde bei rezenter Lues konstatiert, aber fast alle mit Ausnahme der alten weisen darauf hin, daß bei ihren positiven Resultaten am übrigen Nervensystem objektiv und subjektiv sich keine krankhaften Veränderungen zeigten. Bei der eingehenden Untersuchung des Nervensystems, die wir an der dermatologischen Abteilung des Allerheiligenhospitals zu Breslau prinzipiell bei allen Luetikern vornahmen, konnten wir jedoch die Tatsache feststellen, daß bei sehr vielen Fällen frischer Lues neben dem positiven

[1]) Egon Rasch: „Zur Kenntnis der luetischen Leptomeningitis beim Säugling." Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1912. Bd. LXXV.

[2]) Sézary et Paillard: „Constatation du Treponème dans le liquide céphalo-rhachidien au cours de l'Hémiplégie syphilitique." Compte rendu de la Soc. Biol. 1910. 68.

[3]) Wechselmann: „Über intralumbale Injektionen von Neosalvarsan." Deutsche med. Wochenschrift. 1912. 31.



Liquorbefund auch das übrige Nervensystem in geringerem oder größerem Grade Abweichungen von der Norm zeigte, Beobachtungen, die wir auch schon früher vor den Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis öfters gemacht haben.

Es fallen darunter an objektiven Symptomen positives Babinskisches und Oppenheimsches Phänomen, Pupillendifferenz und Anomalien in der Pupillenreaktion, positives Rombergsches Phänomen, Patellar- und Fußklonus, gesteigerte Periost-Sehnenreflexe und Sensibilitätsstörungen. An subjektiven Symptomen, die auf das Nervensystem bezogen werden konnten, gaben unsere Patienten sehr oft Kopfschmerz, Schwindel und Ohrensausen an. Es sei vorausgeschickt, daß diese Untersuchungen und Beobachtungen alle an unbehandelten frischen Luesfällen vorgenommen wurden und nur in ganz wenigen Fällen eine oder zwei Hg-Injektionen der Untersuchung vorausgegangen waren, so daß diese Symptome nicht etwa auf eine energische Quecksilber-Salvarsantherapie zurückgeführt werden können.

Die Untersuchungen wurden in der Weise angestellt, daß wir bei allen Patienten einen genauen Nervenstatus aufnahmen und mit wenigen Ausnahmen auch die Lumbalpunktion machten. Die Prüfung des Nervensystems erstreckte sich auf die Untersuchung der Pupillen bezüglich ihrer Reaktion auf Licht und Konvergenz und bezüglich ihres Größenverhältnisses zu einander, auf die Auslösung der Trizeps-, Radius- und Ulnarreflexe am Arm, auf die Bauchdeckenreflexe, die Kremasterreflexe, die Patellarreflexe und Achillessehnenreflexe. Ferner wurde bei allen Patienten auf Babinskisches, Oppenheimsches, Rombergsches Phänomen und auf Patellar- und Fußklonus untersucht. Außerdem stellten wir bei den meisten Patienten Sensibilitätsprüfungen auf Berührungsempfindlichkeit und Kälte- und Wärmeempfindlichkeit an.

Die Lumbalpunktion wurde in sitzender Stellung des Patienten bei stark gekrümmtem Rücken zwischen dem dritten und vierten Lendenwirbel nach vorheriger Desinfektion mit Jodtinktur vorgenommen und jedesmal etwa 8 *ccm* Liquor abgelassen. Es wurde darauf geachtet, daß die Patienten unmittelbar nach der Punktion sich hinlegten und die nächsten zwei



Tage absolut in der wagerechten Haltung verblieben. Trotzdem sahen wir oft recht unangenehme stürmische Nachwehen, die bisweilen mehrere Tage nach der Punktion anhielten und in Erbrechen, heftigen Kopf- und Nackenschmerzen und Schwindelgefühl bestanden. Wir müssen deshalb die Lumbalpunktion in jedem Falle als einen oft das Allgemeinbefinden erheblich störenden Eingriff betrachten und wurde derselbe auch öfter von den in großen Krankensälen untergebrachten Patienten, die die Folgen bei anderen gesehen hatten, strikte verweigert.

Ob diese stürmischen Erscheinungen z. T. in der Lues selbst ihren Grund haben, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Gemildert wurden sie, nachdem wir die Lumbalflüssigkeit ganz langsam tropfenweise abließen und zur Abnahme dieser zirka 8 *ccm* etwa 10—15 Minuten verwandten.

Das Punktat wurde stets unmittelbar nach der Abnahme untersucht, und zwar wurde die Phase I.-Reaktion auf Globulinvermehrung nach Nonne-Apelt durch Überschichtung der gleichen Menge heißgesättigter Ammoniumsulfatlösung vorgenommen und das Resultat nach 3 Minuten abgelesen. Bei den positiven Punktaten trat dann eine Opaleszenz bis ausgesprochene milchige Trübung der Flüssigkeit auf. Sodann wurde im Nißlröhrchen nach Esbach der absolute Eiweißgehalt auszentrifugiert. Wir bedienten uns einer elektrisch betriebenen, in der Minute 2500 Umdrehungen machenden Zentrifuge. Nach 10 Minuten wurden die Werte abgelesen.

Drittens wurde die Zahl der Lymphozyten im mm^3 mit Hilfe der Fuchs-Rosenthalschen Zählkammer bestimmt und zwar wurden die 4 oberen je 16 Quadrate enthaltenden Reihen der Zählkammer ausgezählt, das Resultat mit 4 multipliziert (da die Kammer im ganzen 16 Reihen enthält) und der gefundene Wert durch 3 dividiert, was annähernd die Zahl im mm^3 darstellt. Bei mehr als 5 Lymphozyten im mm^3 nahmen wir mit Nonne eine pathologische Zellvermehrung an.

Die Wassermannsche Reaktion wurde jedesmal in der höheren Auswertung bis zu 0·8 *ccm* Liquor mit 2 Extrakten im aktiven und inaktiven Versuch angestellt.

Name	Klinisches	Lumbalpunktat					
		Aussehen	Nonne-Apelt	Esbach	Zahl der Lymphozyt. in mm³	W. R.	Spirochaeten
1. R. Klara, 18 Jahre, Dienstmädchen.	**Lues II.** Papeln an der Vulva, Exanthem, Angina spezif.; Leukoderm; unbehandelt. Pupillen gleichweit; normale Reaktion. Armreflexe + — Babinski — Bauchdeckenreflexe + — Oppenheim — Patellarreflexe ++ — Romberg — Achillessehnenreflexe ++ — Clonus — Sensibilität —	klar	+	0·025 ‰	3	—	—
2. W. Agnes, 47 Jahre, Arbeiterin.	**Lues I.** Papeln am Genitale, heftige Kopfschmerzen, Temperatursteigerungen; gering vorbehandelt. Pupillen gleichweit, von normaler Reaktion. Armreflexe ++ — Babinski — Bauchdeckenreflexe + — Oppenheim — Patellarreflexe ++ — Romberg — Achillessehnenreflexe + — Clonus — Wärmeempfindung an der l. Fußsohle deutl. herabgesetzt.	klar gelblich mit kl. Flocken	+	—	9	—	—
3. Spr. Anna, 25 Jahre, Dienstmädchen.	**Lues II.** Papeln ad genitale, papulöses Exanthem am ganzen Körper und im Gesicht, Angina spezif., Kopfschmerz; gering vorbehandelt. Pupillen: die rechte ist etwas größer als die linke und verzogen. Patellarreflexe, Achillessehnenreflexe } +++ spastisch Armreflexe ++ Bauchdeckenreflexe + Babinski, Oppenheim, Romberg } neg. Angabe über Kälte u. Wärme an den Füßen sehr ungenau.	klar	—	0·175 ‰	10	—	—

4. Ko. Alex., 18 Jahre, Arbeiter.	Lues II. Papeln am Penis, Skrotum und Anus, Roseola, Poly et scleradenitis univers. Pupillenreaktion normal. Armreflexe + Babinski, Oppenheim negativ. Bauchdeckenreflexe schwach. Kremasterreflexe ++ Romberg leicht + Patellarreflexe ++ Sensibilität an der Außenseite des r. Unterschenkels herabgesetzt. Achillessehnenreflexe +	klar	opaleszent	—	1	—	—
5. S. Friedr., 72 Jahre, Arbeiter.	Lues II. P. A., makulo-papulöses Exanthem am ganzen Körper, Polyskleradenitis; unbehandelt. Pupillen: am folgenden Tag nach 0·2 Salvarsan r. enger wie l. und von trägerer Reaktion. Armreflexe — Romberg — Bauchdeckenreflexe — Babinski — Patellarreflexe — Oppenheim — Achillessehnenreflexe — Klonus — Kremasterreflexe + Keine Gefühlsstörungen; nach 8—10 Tagen Behandlung Wiederauftreten der Reflexe.	klar mit kleinen Flocken	+	0·3 ‰	5	—	—
6. St. Heinr., 38 Jahre, Arbeiter.	Lues II. P. A., indolente Bubonen, Papeln am Halse und im Gesicht, Plaques muqueuses; unbehandelt. Pupillen gleichweit, normale Reaktion, kein Nystagmus. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Kremasterreflexe + Romberg angedeutet. Patellarreflexe + Klonus — Achillessehnenreflexe + Kälte- und Wärmeempfindungen an den Fußsohlen deutlich herabgesetzt.	klar	—	0·03 ‰	3	—	—

Name	Klinisches	Lumbalpunktat					
		Aussehen	Nonne-Apelt	Esbach	Zahl der Lymphozyt. in mm³	W. R.	Spirochaeten
7. M. Oskar, 30 Jahre, Straßenbahnführer.	Lues II. P. A., indol. Bubonen, Alopekie, Leukoderm, Angina spezif.; unbehandelt. Pupillen l. > r.; r. trägere Reaktion. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe ++ Oppenheim — Kremasterreflexe + Romberg — Patellarreflexe + Klonus — Achillessehnenreflexe r. +, l. ++ Keine Gefühlsstörungen.	klar	—	0·05‰	13	—	—
8. F. Curt, 22 Jahre, Schlosser.	Lues II. P. A., indol. Bubonen, Roseola, Plaques muqu. Pupillen gleich weit, normale Reaktion, geringer Nystagmus des r. Auges; unbehandelt. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim links + Kremasterreflexe + Romberg — Patellarreflexe + Klonus Fußkl. + Achillessehnenreflexe + Keine Sensibilitätsstörungen.	klar	—	0·03‰	3	—	—
9. D. Franz, 40 Jahre, Schlosser.	Lues latens. Schlaflosigkeit, Hautjucken; unbehandelt. l. Pupille enger und von trägerer Reaktion als die r. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Patellarreflexe ++ Romberg — Achillessehnenreflexe ++ Fußklonus angedeutet. Kremasterreflexe + Keine Sensibilitätsstörungen.	klar	—	0·02‰	6	—	—

10. Sch. Richard, 23 Jahre, Lagerist.	Lues I. Chancre mixte; gering vorbehandelt. Pupillen gleich weit, normale Reaktion. Armreflexe ++ Babinski — Bauchdeckenreflexe ++ Oppenheim — Kremasterreflexe + Romberg — Partellarreflexe +++ Klonus — Achillessehnenreflexe +++	klar	—	—	8	—	—
11. R. Frieda., 23 Jahre, Plätterin.	Lues II. P. A., indol. Bubonen, **Plaques muqueuses**; unbehandelt. Pupillen gleichweit, normale **Reaktion.** Armreflexe — **Babinski —** Bauchdeckenreflexe + **Oppenheim —** Patellarreflexe ++ **Romberg —** Achillessehnenreflexe ++ **Klonus —** Keine Sensibilitätsstörungen.	leicht trübe	opaleszent	—	1	—	—
12. K. Julius, 26 Jahre, Arbeiter.	Lues II. Papeln ad genitale, indol. Bubonen, Alopekie, Angina specifica; unbehandelt. Pupillenreaktion gut, die rechte kleiner als die linke. Armreflexe schwach + Babinski l. andeutungsweise. Bauchdeckenreflexe ++ Oppenheim — Patellarreflexe ++ Romberg + Achillessehnenreflexe ++ Fußklonus beiderseits. l. lebhafter wie r. Kremasterreflexe ++	klar mit kl. Flocken	—	0·1‰	1	—	—
13. W. Herm., 25 Jahre, Maurer.	**Lues I. P. A., indol. Bubonen; unbehandelt. Pupillen gleichweit, gut reagierend. Armreflexe ++ Babinski — Bauchdeckenreflexe ++ Oppenheim — Kremasterreflexe + Romberg — Patellarreflexe + Klonus — Achillessehnenreflexe +**	kleine Flocken	+	0·1‰	2	—	—

Name	Klinisches	Lumbalpunktat: Aussehen	Nonne Apelt	Esbach	Zahl der Lymphozyt. in mm³	W. R.	Spirochaeten
14. W. Joh., 20 Jahre.	Lues II. Makulopapulöses Exanthem am Körper; gering vorbehandelt. R. Pupille kleiner als die l., Reaktion gut. Armreflexe ++ Babinski — Bauchdeckenreflexe ++ Oppenheim — Kremasterreflexe — Romberg — Patellarreflexe ++ Fußklonus andeutungsweise. Achillessehnenreflexe ++ Keine Sensibilitätsstörungen.	klar	schw. +	0·1‰	1	—	—
15. S. Else, 30 Jahre, Arbeiterin.	Lues latens. Infektion vor 1 Jahre; hat zwei Kuren Hg + Salvarsan gemacht, jetzt heftige Kopfschmerzen und Haarausfall. Pupillen gleichweit, normal reagierend. Armreflexe ++ Babinski — Bauchdeckenreflexe + Romberg — Patellarreflexe } +++ Oppenheim — Achillessehnenreflexe } spastisch gesteigert Klonus an den Füßen.	flockig	++	1·5‰	30	+	—
16. H. Martha, 21 Jahre, Stütze.	Lues II. Starkes Exanthem am ganzen Körper, Polyskleradenitis, Angina spezif., starke Kopfschmerzen; unbehandelt. Pupillen normal. Babinski — Armreflexe ++ Oppenheim l. ++, r. + Bauchdeckenreflexe ++ Romberg — Patellarreflexe +++ } Achillessehnenreflexe +++ } spastisch gesteigert.	klar	+	0·1‰	5	—	—

17. P. Klara, 25 Jahre, P. p.	Lues rezidiv. Papeln ad genitale, Leukoderm; bisher 4 Kuren. Pupillen normal reagierend. Armreflexe ++ Babinski — Patellarreflexe +++ Romberg + (leicht) Achillessehnenreflexe +++ Oppenheim — Bauchdeckenreflexe schw. + Fußklonus +	klar	—	—	5	—	—
18. Schl. Augusta, 29 Jahre, Dienst- mädchen.	Lues I. Papeln ad genitale, Adenitis inguinal.; unbehandelt. Pupillen gleichweit, normal reagierend. Armreflexe l. ++, r. + Babinski bds. + l. deutlicher. Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Patellarreflexe ++ Romberg — Achillessehnenreflexe ++ Fußklonus r. +	klar	+	0·5°/₀₀	5	—	—
19. R. Klara, 17 Jahre, Verkäuferin.	Lues II. Ulcus mixtum am Genitale, Polyskleradenitis, makulöses Exanthem; unbehandelt. Pupillen normal. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Patellarreflexe ++ Romberg — Achillessehnenreflexe ++ Fußklonus + Keine Sensibilitätsstörungen.	klar	+	0·1°/₀₀	—	—	—
20. Ass. Jos., 19 Jahre, Arbeiter.	Lues I. P. A., indolente Bubonen. Pupillenreaktion normal. Armreflexe, Bauchdeckenreflexe, Kremasterreflexe } + Babinski, Oppenheim, Romberg negativ. Patellarreflexe ++ Achillessehnenreflexe +	klar	—	—	1	—	—

Name	Klinisches	Lumbalpunktat					
		Aussehen	Nonne-Apelt	Esbach	Zahl der Lymphozyt. in mm³	W. R.	Spirochaeten
21. Fl. Martha, 26 Jahre, Arbeiterin.	Lues II. Papeln ad genitale, indolente Bubonen, starkes makulo-papulöses Exanthem, heftige Kopfschmerzen; unbehandelt. Pupillenreaktion normal. Armreflexe ++ Babinski bds. + r. stärker. Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Patellarreflexe +++ Romberg angedeutet. Achillessehnenreflexe +++ Fuß- u. Patellarklonus rechts.	klar	+	1‰	4	—	—
22. Schr. Klara, 29 Jahre, P. p.	Lues rezidiv. Starkes Exanthem am ganzen Körper; 1 Hg-Salvarsankur vor 1 Jahre. Pupillenreaktion normal. Armreflexe +++ Babinski — Bauchdeckenrefl. r. +, l. — Oppenheim r. + Patellarreflexe spastisch gesteigert, mit starker Verbreiterung der reflexogenen Zone. Romberg — Achillessehnenreflexe ++ Fuß- und Patellarklonus +	klar	—	0·05‰	1	—	—
23. R. Marie, 45 Jahre, Bedienungsfrau.	Lues latens. Vor 2 Jahren 1 Hg-Kur. Pupillen normal reagierend. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Patellarreflexe +++ Romberg — Achillessehnenreflexe ++	klar	+	0 2‰	14	—	—

24. Sta. Paul, 32 Jahre, Arbeiter.	Starke Lues II. Papeln am Penis, Skrotum, Anus, makulo-papulöses Exanthem, Psoriasis palmar. et plantaris, Kopfpapeln, Zehenpapeln, Kopfschmerz, Schwindel. Pupillenreaktion gut. Armreflexe + Romberg schwach + Bauchdeckenreflexe + Babinski, Oppenheim Kremasterreflexe + negativ. Patellarreflexe l. schwach, r. ++ Achillessehnenreflexe l. schwach, r. ++	—	—	—	1	—	—
25. Sa. Karl, 29 Jahre, Haushälter.	Lues II. Papulöses Exanthem, Kopfschmerz. Pupillenreaktion gut. Armreflexe +, Kremasterreflexe +, Bauchdeckenreflexe } Babinski, Oppenheim, Romberg negativ. Patellarreflexe + Achillessehnenreflexe +	klar	opa-leszent	—	9	—	—
26. G. Paul, 29 Jahre, Arbeiter.	Lues II. Starkes papulöses Exanthem, Kopfpapeln, Schleimhautpapeln; unbehandelt. Pupillenreaktion normal. Armreflexe + Babinski bds. deutlich + Bauchdeckenreflexe + Oppenheim l. +, r. schw. + Kremasterreflexe + Romberg — Patellarreflexe + Klonus — Achillessehnenreflexe ++	flockig	—	—	39	—	—
27. P. Martha, P. p.	Lues II. Starkes Exanthem, Kopfschmerz, Schwindel. Pupillen normal reagierend. Armreflexe + Babinski + Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Patellarreflexe ++ Romberg — Achillessehnenreflexe ++ Klonus —	klar	opa-leszent	0·2‰	40	+	—

Name	Klinisches	Lumbalpunktat					
		Aussehen	Nonne-Apelt	Esbach	Zahl der Lymphozyt. in mm³	W. R.	Spirochaeten
28. A. Anna, 19 Jahre, Dienstmädchen.	Lues II. Exanthem, Halserscheinungen; unbehandelt. Pupillen normal reagierend. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe ++ Oppenheim — Patellarreflexe + Romberg — Achillessehnenreflexe + Klonus —	klar	—	—	2	—	—
29. L. Veronika.	Lues II. Beginnende Roseola, Kopfschmerz; unbehandelt. Pupillenreaktion normal. Armreflexe ++ Babinski r. +, l. — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Patellarreflexe + Romberg — Achillessehnenreflexe ++ Klonus —	klar	+	—	9	—	—
30. W. Max, 24 Jahre, Schließer.	Lues II. P. A., indolente Bubonen, beginnende Roseola; unbehandelt. Pupillenreaktion normal. Armreflexe ++ Babinski — Bauchdeckenreflexe ++ Oppenheim l. +, r. andeutungsweise. Patellarreflexe ++ Romberg — Achillessehnenreflexe +++ Fußlonus l. +, r. andeutungsweise. Kremasterreflexe ++	klar	—	—	2	—	—

31. M. Ida, 21 Jahre, Arbeiterin.	Lues II. Papeln, indolente Bubonen, Angina specifica; unbehandelt. Pupillen gleichweit, normal reagierend. Armreflexe + Babinski rechts +, links — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim + bds. Patellarreflexe + Romberg — Achillessehnenreflexe + Klonus —	klar	+	—	2	—	—
32. S. Martha, 18 Jahre, Dienstmädchen.	Lues II. Ödem dur, Exanthem am Körper, Kopfschmerz; unbehandelt. Pupillenreaktion normal. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Patellarreflexe ++ Romberg — Achillessehnenreflexe + Keine Gefühlsstörungen.	klar	—	0·05‰	—	—	—
33. M. Walter, 20 Jahre, Schlosser.	Lues I. P. A., indol. Bubonen, Kopfschmerz, Schwindel. Pupillen normal. Armreflexe + Bauchdeckenreflexe + } Babinski, Oppenheim negativ, Romberg leicht + Kremasterreflexe + Patellarreflexe + Achillessehnenreflexe +	klar	opaleszent	—	2	—	—
34. T. Friedr., 29 Jahre, Kellner.	Lues II. Papeln am Penis, indolente Bubonen, starkes Exanthem, Plaques muqueuses, Kopfschmerz; unbehandelt. Pupillen gleichweit, normal reagierend. Armreflexe ++ Babinski — Bauchdeckenreflexe ++ Oppenheim — Kremasterreflexe + Romberg — Patellarreflexe ++ Patellarklonus bds. + Achillessehnenreflexe ++ Keine Sensibilitätsstörungen.	klar	+	—	1	—	—

Name	Klinisches	Lumbalpunktat					
		Aussehen	Nonne-Apelt	Esbach	Zahl der Lymphozyt. in mm³	W. R.	Spirochaeten
35. M. Ernestine, 28 Jahre, Ehefrau.	Lues II. Papulöses Exanthem am Körper, Schwindel, Ohrensausen. Pupillenreaktion normal. Armreflexe — Babinski — Bauchdeckenreflexe — Oppenheim — Patellarreflexe sehr träge. Romberg angedeutet. Achillessehnenreflexe + Klonus — Keine Sensibilitätsstörungen.	flockig	+	0·3‰	70	—	—
36. Bl. Anna, 22 Jahre, p. p.	Lues latens. Salvarsan-Hg-Kur vor 1 Jahr. Linke Pupille kleiner als die rechte. Armreflexe ++ Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Patellarreflexe ++ Romberg leicht + Achillessehnenreflexe ++ Klonus —	klar	opaleszent	0·1‰	2	—	—
37. U. Martha, 21 Jahre, Küchenmädchen.	Lues II. Papeln ad genitale, indolente Bubonen, starkes Exanthem; unbehandelt. Pupillenreaktion normal. Armreflexe ++ Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Patellarreflexe ++ Romberg + Achillessehnenreflexe ++ Klonus —	klar	opaleszent	0·4‰	58	—	—
38. W. Wilh., 31 Jahre, Schmied.	Lues II. Polyskleradenitis, tuberöses Syphilid am Körper und an den Extremitäten; gering vorbehandelt. Pupillenreaktion normal.	klar	+	0·2‰	33	+	—

	Armreflexe ++ — Babinski — Bauchdeckenreflexe + — Oppenheim — Kremasterreflexe + — Romberg — Patellarreflexe +++ — Klonus — Achillessehnenreflexe ++						
39. Frau St., 26 Jahre.	Lues II. Starkes Exanthem am ganzen Körper; unbehandelt. Pupillenreaktion normal. Armreflexe +++ — Babinski — Bauchdeckenreflexe ++ — Oppenheim + bds. Patellarreflexe+++(starke Verbreiterung der reflexogenen Zonen). — Romberg — Fuß- und Patellarklonus + Achillessehnenreflexe ++ Keine Sensibilitätsstörungen.	klar	+	0·4‰	298	+	—
40. Sch. Marie, p. p.	Lues II. Starkes Exanthem, Kopfschmerz; unbehandelt. Pupillenreaktion normal. Armreflexe ++ — Babinski l. +, r. — Bauchdeckenreflexe ++ — Oppenheim — Patellarreflexe ++ — Romberg — Achillessehnenreflexe ++ — Klonus — Keine Gefühlsstörungen.	klar	—	0·1‰	6	—	—
41. W. Paul, 19 Jahre, Fabriksarbeiter.	Lues I. P. A., indolente Bubonen unbehandelt. Pupillenreaktion normal. Armreflexe ++ — Babinski — Bauchdeckenreflexe + — Romberg — Kremasterreflexe + — Oppenheim bds. + Patellarreflexe +++ mit starker Verbreiterung der reflexogenen Zone. Achillessehnenreflexe ++	klar	—	—	5	.	—



Name	Klinisches	Lumbalpunktat					
		Aussehen	Nonne-Apelt	Esbach	Zahl der Lymphozyt. in mm^3	W. R.	Spirochaeten
42. S. Karl, 29 Jahre, Haushälter.	Lues II. Rezidiviertes papulöses Exanthem, Ulzera am weichen Gaumen, früher 2 Kuren gemacht. Pupillenreaktion normal. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Patellarreflexe ++ Romberg — Achillessehnenreflexe ++ Klonus — Kremasterreflexe +	klar	+	0·15‰	9	—	—
43. Schw. Artur, 21 Jahre, Verkäufer.	Lues I. P. A. indolente Bubonen unbehandelt. Pupillenreaktion normal. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim bds. angedeutet. Kremasterreflexe + Romberg — Patellarreflexe + Fußklonus + Achillessehnenreflexe ++	klar	—	0·05‰	1	—	—
44. V. Paul, 25 Jahre, Mechaniker.	Lues I. P. A., mit + Spirochaeten, indolente Bubonen unbehandelt; W. R. negativ. Pupillenreaktion normal. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe +++ Oppenheim — Kremasterreflexe + Romberg — Patellarreflexe + (schwach) Klonus — Achillessehnenreflexe + Überempfindlichkeit gegen Kälte an Brust u. Bauch.	klar	opaleszent	—	7	—	—

45. R. Wilh., 28 Jahre, Kellner.	Lues I. P. A., indolente Bubonen unbehandelt. Pupillenreaktion normal. Armreflexe ++ Babinski — Bauchdeckenreflexe ++ Oppenheim — Kremasterreflexe ++ Romberg — Patellarreflexe +++ Klonus — Achillessehnenreflexe ++	klar	—	0·05‰	—	—	—
46. Z. Gust., 20 Jahre.	Lues I. P. A., indolente Bubonen, unbehandelt; zeitweise Kopfschmerz. Pupillenreaktion normal. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim — Kremasterreflexe + Romberg — Achillessehnenreflexe } l. ++ Klonus — Patellarreflexe } r. +	klar	—	—	6	—	—
47. K. Franz, 34 Jahre, Schlosser.	Lues II. Starkes Exanthem am Körper, Kopfpapeln, Polyskleradenitis, Kopfschmerz. Pupillenreaktion gut. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe +++ Oppenheim — Kremasterreflexe ++ Romberg — Patellarrefl. +++ spastisch Fuß- und Patellarklonus + Achillessehnenreflexe ++	klar	++	0·3‰	440	+	—
48. Ni.	Lues II. Exanthem, Kopfschmerz, Schwindel, unbehandelt. R. Pupillen enger und träger reagierend als die l. Armreflexe — Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim + Kremasterreflexe + Romberg — Patellarreflexe + Klonus — Achillessehnenreflexe +	klar mit Flocken	—	0·1‰	8	—	—

Name	Klinisches	Lumbalpunktat					
		Aussehen	Nonne-Apelt	Esbach	Zahl der Lymphozyt. in mm³	W. R.	Spirochaeten
49. P. August, 21 Jahre, Schmidt.	Lues I. P. A., indolente Bubonen; unbehandelt. Pupillen r. >, l. Reaktion prompt. Armreflexe + Babinski — Bauchdeckenreflexe + Oppenheim l. >, r. + Kremasterreflexe + Romberg — Patellarreflexe ++ Klonus — Achillessehnenreflexe ++	klar	—	0·05‰	2	—	—
50. N. Emma, 22 Jahre, Dienstmädchen.	Lues II. Ödem dur, indolente Bubonen, Roseola, Plaques muqueuses, Kopfschmerz. L. Pupille >, r. Pupille normale Reaktion. Armreflexe + Bauchdeckenreflexe + Babinski, Romberg. Patellarreflexe + Oppenheim negativ. Achillessehnenreflexe +	—	—	0·1‰	3	—	—
51. Lo. Agnes, 34 Jahre, P. p.	Lues latens. Geringes Leukoderm. Pupillenreaktion bds. schwach. Patellarreflexe, Achillessehnenreflexe } +	klar	—	0·1‰	20	—	—
52. Gr. Gustav, 21 Jahre, Mechaniker.	Lues II. P. A., Exanthem, Plaques muqueuses, Fieber, Pupillenreaktion prompt. Bauchdeckenreflexe + Babinski, Oppenheim negativ. Kremasterreflexe l. —, r. + Patellarreflexe ++ Achillessehnenreflexe ++	—	—	—	—	—	·

53. Ni. Max, 18 Jahre, Arbeiter.	Lues II. Papeln am Penis u. Anus, Leukoderm; Plaques muqueuses. R. Pupille >, l. prompte Reaktion. Periost-Sehnenreflexe in Ordnung. Romberg schwach +, Babinski negativ.	—	—	—	—	—	—
54. Ma. Max, 20 Jahre, Arbeiter.	Lues II. P. A., starkes Exanthem. L. Pupille <, r. gute Reaktion. Armreflexe ++ Bauchdeckenreflexe ++ Kremasterreflexe ++ Patellarreflexe ++ Achillessehnenreflexe ++ } Romberg, Babinski negativ. Kein Klonus.	—	—	—	—	—	—
55. Di. Richard, 34 Jahre, Haushälter.	Lues I. P. A. Pupillenreaktion normal. Armreflexe ++ Bauchdeckenreflexe + Kremasterreflexe + Patellarreflexe +++ Achillessehnenreflex. +++ } Babinski, Romberg negativ.	—	—	—	—	—	—
56. Ka. Wilh., 23 Jahre, Kellner.	Lues I. P. A., indolente Bubonen. Pupillenreaktion normal. Armreflexe ++ Bauchdeckenreflexe + Kremasterreflexe ++ Patellarreflexe +++ Achillessehnenreflexe +++ Patellarklonus. } Babinski, Romberg negativ.	klar	—	—	3	—	—
57. Pu. Ed., 24 Jahre, Zeichner.	Lues II. Papeln am Penis, Skrotum, Anus, starkes Exanthem, Mundschleimhautplaques; Fieber, schlechter Schlaf.	—	schw. +	—	10	—	—

Name	Klinisches	Lumbalpunktat					
		Aussehen	Nonne-Apelt	Esbach	Zahl der Lymphozyt. in mm³	W. R.	Spirochaeten
	Pupillenreaktion prompt. Armreflexe + Achillessehnenreflexe +++ Bauchdeckenreflexe + Fußklonus. Kremasterreflexe + Romberg schwach + Patellarreflexe +++ Babinski negativ.						
58. Al. Otto, 24 Jahre, Koch.	Lues I. P. A., indolente Bubonen. Pupillenreaktion prompt. Armreflexe ++ Bauchdeckenreflexe + Kremasterreflexe + Patellarreflexe ++ Achillessehnenreflexe ++ } Kein Klonus. Babinski, Oppenheim. Romberg negativ.	—	—	—	—	—	—
59. St. Stanislaus, 31 Jahre, Kutscher.	Lues II. P. A., indolente Bubonen; Plaques muqueuses. Pupillen gleichweit, normale Reaktion. Armreflexe Bauchdeckenreflexe Kremasterreflexe Patellarreflexe Achillessehnenreflexe } +++ Fuß- und Patellarklonus.	—	—	—	—	—	—
60. C. Anton, 55 Jahre, Lokomotivführer.	Lues II. Anal- und Skrotalpapeln, Ulkus auf der Tonsille. R. Pupille reagiert träger als die linke. Armreflexe r. ++, l. + Bauchdeckenreflexe + Babinski, Romberg negativ. Kremasterreflexe + Oppenheim r. +, l. — Patellarreflexe + Achillessehnenreflexe l. +, r. kaum auslösbar.	—	—	0·1‰	10	—	—

61. Si. Joh., 17 Jahre, Arbeiter.	Lues II. P. A., leichtes Exanthem, Plaques muqueuses; Kopfschmerz. Pupillenreaktion normal. Armreflexe + Bauchdeckenreflexe + + } Babinski nach Salvarsan- Kremasterreflexe + + } Injektion + Patellarreflexe + + + } Oppenheim andeutungsweise. Achillessehnenreflexe +	—	—	—	—	—	—
62. P. Fritz, 18 Jahre, Handlungsgehilfe.	Lues II. P. A., Poly et skleradenitis univers., Roseola, Kniegelenklues; Kopfschmerz. Pupillenreaktion normal. Armreflexe schwach. Bauchdeckenreflexe + } Babinski, Romberg, Oppen- Kremasterreflexe + } heim negativ. Patellarreflexe + Achillessehnenreflexe + +	—	+	—	9	—	—
63. L. Rich., 21 Jahre, Arbeiter.	Lues II. P. A., Exanthem. Pupillenreaktion normal. Reflexe gut auslösbar. } Babinski, Oppenheim, Rom- Achillessehnenreflexe + + } berg negativ.	—	opaleszent	—	5	—	—
64. Kl. Anton, 18 Jahre, Arbeiter.	Lues II. P. A., Papeln am Anus, Exanthem, Papeln auf Tonsillen und Gaumenbögen. Patellar- und Achillessehnenreflexe fehlen bds. Bauchdecken- und Kremasterreflexe + Armreflexe schwer auslösbar. R. Pupille >, l. Pupille, gute Reaktion. Babinski, Oppenheim, Romberg —	klar	—	0·1°/₀₀	4	—	—

Name	Klinisches	Lumbalpunktat					
		Aussehen	Nonne-Apelt	Esbach	Zahl der Lymphozyt. in mm³	W. R.	Spirochaeten
65. H. Franz, 19 Jahre, Arbeiter.	Lues II. P. A., Papeln am Skrotum und Anus, Zehenpapeln, Plaques muqueuses. Armreflexe + Bauchdeckenreflexe + Kremasterreflexe + Patellarreflexe +++ Achillessehnenreflexe +++ Pupillen normal. Fuß- und Patellarklonus. Spasmen in den Beinen. Babinski l. +, r. wechselnd. Oppenheim, Romberg —	klar	—	—	17	—	—
66. V. Paul, 21 Jahre, Arbeiter.	Lues I. P. A. Pupillenreaktion normal. Armreflexe + Bauchdeckenreflexe + Kremasterreflexe + (these three: R. deutlicher, Oppenheim, Babinski, Romberg negat.) Patellarreflexe r. ++, l. + Achillessehnenreflexe r. ++, l. +	—	opaleszent	9	—	—	—
67. Ni. Gottl., 25 Jahre, Kutscher.	Lues II. Papeln am Skrotum und Anus, makulöses Exanthem, Plaques muqueuses, Alopecia luetica. Pupillenreaktion normal. Sämtliche Reflexe sehr lebhaft. Babinski, Oppenheim, Romberg negativ.	—	+	—	—	80	+

Eine Anzahl von Lumbalpunktaten haben wir auch auszentrifugiert und das Sediment auf Spirochaeten untersucht, aber in keinem Falle ein positives Resultat erreicht.

Die in dieser Weise an 67 Patienten angestellten Untersuchungen führten zu den in vorstehendem Schema wiedergegebenen Resultaten.

Besonders zu beachten ist unter den Krankengeschichten der Fall 5, der einen 72jährigen frisch infizierten Arbeiter mit starken Sekundärerscheinungen betrifft. Neben einer Eiweiß- und Globulinvermehrung und leichten Lymphozytose im Lumbalpunktat finden wir, daß die Reflexe außer dem Kremasterreflex vorübergehend vollständig erloschen sind. Nach 8—10 Tagen einer intensiven Behandlung traten sie allmählich wieder auf. Außerdem zeigte der Patient vorübergehend eine Differenz in der Pupillenreaktion, die nach der ersten Salvarsaninjektion beobachtet wurde und einige Zeit andauerte. Die r. Pupille war enger und reagierte träger. Derartige Pupillendifferenzen beobachteten wir außerdem noch in 13 Fällen (Fall 3, 7, 9, 12, 14, 36, 48, 49, 50, 53, 54, 60, 64).

Fehlen der Reflexe sahen wir nur noch in 2 Fällen (35 und 64), von denen der letztere noch nicht ganz geklärt ist. 35 betrifft eine Frau mit einer seit 2 Jahren bestehenden Lues mit papulösem Exanthem am Körper. Subjektiv gab sie starken Schwindel und Ohrensausen an, hatte objektiv ein stark positives Lumbalpunktat in allen Phasen mit Ausnahme der Wassermannschen Reaktion. Es fehlten bei ihr die Arm- und Bauchdeckenreflexe vollständig, die Patellarreflexe waren sehr träge. Der Fall 64 betrifft einen jungen Menschen mit ganz frischer Lues, bei dem die linke Pupille etwas kleiner als die rechte ist, und die Patellar- und Achillessehnenreflexe vollständig fehlen. Das übrige Nervensystem ist absolut intakt, das Lumbalpunktat zweimal im Abstand von 6 Wochen untersucht, absolut normal. Der Nervenbefund hat sich trotz einer intensiven Salvarsan-Kalomelkur in keiner Weise geändert. Der vollständig normale Liquorbefund ist in diesem Falle sehr auffallend und läßt daran denken, daß es sich hier vielleicht um ein angeborenes Fehlen der Reflexe handelt.



Zu beachten sind ferner noch 9 Fälle mit positivem Babinskischen Phänomen (18, 21, 26, 27, 29, 31, 40, 61, 65), die alle auch einen mehr oder weniger starken positiven Liquorbefund aufwiesen, bis auf Fall 61, bei dem eine Lumbalpunktion nicht möglich war.

Positives Oppenheimsches Phänomen sahen wir 13 mal, positives Rombergsches Phänomen 9 mal.

Die Wassermannsche Reaktion war 6 mal positiv (Fall 15, 27, 38, 39, 47, 67). Dabei waren in jedem Falle auch die übrigen Reaktionen des Lumbalpunktates stark positiv und es zeigten sich bei allen Fällen auch Abweichungen im peripheren Nervensystem. Fall 15 betrifft eine seit einem Jahre bestehende Lues mit spastisch gesteigerten Reflexen und Fußkloni, das Lumbalpunktat ist in allen Phasen stark positiv. Fall 27 ist eine frische sekundäre Lues mit starken sichtbaren Hautsymptomen mit Kopfschmerz, Schwindel, gesteigerten Periost-Sehnenreflexen, positivem Babinski; ebenso hier Liquor cerebrospinalis in allen Phasen positiv. Fall 38 eine sekundäre Lues mit starker Reflexsteigerung. Neben positiver Wassermannscher Reaktion Nonne-Apelt positiv, Eiweißvermehrung und starke Lymphozytose. Mehrere Wochen später traten bei dem Patienten die Symptome einer progressiven Paralyse auf. Fall 39 ist eine frische Sekundärlues mit starkem Exanthem, spastisch gesteigerten Reflexen bei starker Verbreiterung der reflexogenen Zone, Oppenheimsches Phänomen positiv, Fuß- und Patellarkloni. Das Lumbalpunktat ist in allen Phasen stark positiv. Fall 47 hat ausgedehnte sekundäre Hautsymptome, klagt über Kopfschmerz, hat spastisch gesteigerte Reflexe und Fuß- und Patellarkloni. Lumbalpunktat stark positiv. Ebenso sind die Symptome bei Fall 67: ausgedehnte sekundäre Lues mit gesteigerten Reflexen im Lumbalpunktat neben positiver Wassermannscher Reaktion Globulinvermehrung und Lymphozytose.

Außerdem lehren diese 6 Fälle, daß die Stärke der Nervensymptome bei der frischen Lues gleichen Schritt hält mit dem Grade der sichtbaren Hauterscheinungen. Einen sogenannten Antagonismus, der zwischen der äußeren Haut und dem Nervensystem bei der Lues bestehen soll, indem in den



Fällen, wo die Haut- und Schleimhauterscheinungen mehr in den Hintergrund treten, die Nervensymptome stärker ausgebildet wären und umgekehrt, konnten wir nicht feststellen. Im Gegenteil sehen wir unsere stärksten positiven Nervenbefunde bei stark entwickeltem Exanthem am ganzen Körper.

Während die zuerst oben besprochenen 3 Fälle (5, 35, 64) die einzigen sind, bei denen Reflexe fehlen, stellten wir bei allen übrigen Patienten ausnahmslos eine mehr oder weniger starke Steigerung der Periostsehnenreflexe fest, wie aus den Krankengeschichten ersichtlich ist. Es ist dies eine Erscheinung, die uns ganz besonders bei unseren Untersuchungen auffiel. Bei allen Fällen von primärer und sekundärer Lues mit wenigen Ausnahmen waren die Periostsehnenreflexe und die Hautreflexe wie bei der Neurasthenie gesteigert. Wir brauchten uns, abgesehen von den drei genannten Fällen, niemals des Jendrassikschen Handgriffes zur Auslösung des Patellarreflexes bedienen und konnten die Reflexe fast immer „lebhaft", in vielen Fällen „gesteigert" und in einer Anzahl von Fällen „spastisch gesteigert mit starker Verbreiterung der reflexogenen Zone" nennen. Die Reflexsteigerung, die Fuß- und Patellarkloni boten zusammen mit den übrigen subjektiven Symptomen des Kopfschmerzes, Schwindels und der Verstimmung zuweilen das typische Bild einer Neurasthenie. Entsprechende Beobachtungen finden sich auch in der Literatur z. B. in einer Arbeit von Aßmann[1]), wo in allen Krankengeschichten der Luetiker von einer lebhaften Steigerung der Sehnenphänomene berichtet wird. In einer anderen interessanten Arbeit von Walter Krebs[2]) wird dieselbe Beobachtung gemacht und eine „akute syphilitische Neurasthenie" angenommen. Krebs glaubt, daß die Spirochaeta pallida nicht nur in einem großen Prozentsatz an den später eintretenden schweren anatomischen Schädigungen des Zentralnervensystems, der Tabes und Paralyse, schuld ist, sondern auch im Anfangsstadium der

[1]) Herbert Aßmann: „Erfahrungen über Salvarsanbehandlung luetischer und metaluetischer Erkrankungen des Nervensystems unter Kontrolle durch die Lumbalpunktion".

[2]) Walter Krebs: „Syphilis und Neurasthenie". Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 28. 1913.

Erkrankung funktionelle, nervöse Störungen hervorzurufen vermag, indem sie anatomisch nicht für uns nachweisbare Intoxikationen bzw. Schädigungen des Nervensystems bedingt. Die Erscheinungen der luetischen Neurasthenie sind nach Krebs sehr verschieden, etwas Charakteristisches haben sie nicht. Meist klagen die Patienten über Kopfdruck, Verstimmung, mangelhaften Schlaf, leichte Erregbarkeit. Die Untersuchung ergibt außer einer häufig vorhandenen Steigerung der Kniesehnenreflexe und Andeutung des Rombergschen Symptoms in der Regel nichts objektives. Wenn auch die Depression über die erfolgte Ansteckung und die Syphilophobie eine große Rolle dabei spielten, so könnten aber doch auch die Infektion oder die Intoxikation des Nervensystems selbst oder des Blutes, der Gefäße etc. in einer Reihe von Fällen die Causa movens der Neurasthenie sein. Besonders eine von den von Krebs mitgeteilten Krankengeschichten scheint das zu beweisen. Es handelt sich um einen kräftigen jungen Mann, der wegen der oben genannten akut aufgetretenen Symptome in nervenärztliche Behandlung kam und bei dem nachträglich erst bei einer Allgemeinuntersuchung die bestehende sekundäre Lues entdeckt wurde. Der Patient hatte also keine Ahnung von seiner Infektion. Außerdem verschwanden die neurasthenischen Symptome auf eine eingeleitete Kur. Auch bei unserem Material dürfte die Syphilophobie als Ursache der neurasthenischen Erscheinungen in den meisten Fällen ausscheiden, weil es sich meist um kräftige Männer der arbeitenden Klasse handelt, denen die Art ihrer Erkrankung gar nicht bekannt ist.

Eine wichtige pathologisch-anatomische Grundlage für die von uns so häufig bei der frischen Lues beobachteten, mehr oder weniger starken Abweichungen im Nervensystem von der Norm scheint uns in einer Arbeit aus der psychiatrischen Klinik in Straßburg von Steiner[1]) gegeben zu sein. Steiner hat systematisch histologische Untersuchungen des Nervensystems bei der experimentellen Kaninchensyphilis angestellt, die mit Hilfe passagerer Virulenzsteigerung in ihrem Verlauf wie in ihren klinischen Symptomen der der menschlichen Syphilis so

[1]) Steiner: „Histologische Befunde am Zentralnervensystem syphilitischer Kaninchen". Deutsche med. Wochenschrift. 1913. Nr. 21.

außerordentlich ähnlich ist. Die sehr interessanten pathologisch-anatomischen Nervenbefunde ergaben folgendes:

1. Entzündliche Gewebsreaktionen ließen sich in den bindegewebigen Hüllen, wie auch an den Gefäßen im Zentralnervensystem der syphilitischen Kaninchen nachweisen; dagegen mißlang der Nachweis primär degenerativer Erscheinungen.

2. Die entzündlichen Reaktionen stellten sich im allgemeinen dar als Gefäßinfiltrationen in den Hüllen des Zentralnervensystems in einzelnen Spinalganglienzellengruppen, aber auch in der Großhirnrinde, hier in herdförmiger Lokalisation und als typische, rein adventitielle Infiltrationen. Bei einigen Tieren konnte auch eine diffuse perineurale Infiltrationszellansammlung im Perineurium einzelner den Rückenmarksquerschnitt begleitender Spinalnervenbündel beobachtet werden. Auch im periduralen Fettgewebe und in den Duplikaturen, die zwischen dem Perineurium einzelner Spinalnerven und den duralen Hüllen sonst sich bilden, fanden sich oft in herdförmiger Anordnung zahlreiche Infiltrationszellansammlungen.

3. Die infiltrierenden Zellen bestanden fast ausschließlich aus typischen Plasmazellen und Lymphozyten.

4. Die mehr kaudal gelegenen Partien des Rückenmarks zeigten die histopathologischen Veränderungen in stärkerem Grade."

Überträgt man diese Befunde Steiners bei der Kaninchensyphilis auf den Menschen, wozu man ja bei der Ähnlichkeit der übrigen sichtbaren Luessymptome bis zu einem gewissen Grade berechtigt ist, so wären dadurch die anatomischen Grundlagen für die Nervenerscheinungen gegeben. Nach diesen Tierexperimenten dürfte man wohl annehmen, daß auch beim Menschen im Dispersionsstadium der Lues an den Spinalnervenbündeln und in deren nächster Umgebung pathologische Veränderungen vorhanden sind. Die ausgesprochenen Nervenerscheinungen wie z. B. ein positives Babinskisches Phänomen, wie wir es mehrere Male bei der frischen Lues fanden, wären dadurch geklärt. Ob aber auch die gleichzeitig damit auftretenden leichteren Nervenerscheinungen wie die Periostsehnenreflexsteigerungen, das positive Oppenheimsche Phänomen,



die ungleichen Reflexe etc., was Krebs zum Bilde der luetischen Neurasthenie gestempelt hat, dadurch bedingt werden, läßt sich natürlich mit absoluter Sicherheit nicht feststellen, liegt aber zum mindesten sehr nahe. Anderseits könnten dafür auch, wie Krebs es offenbar tut, Intoxikationen oder Infektionen der Nerven mit Spirochaeten oder deren Giftstoffen im Überschwemmungsstadium der Lues verantwortlich gemacht werden.

Die von uns relativ häufig beobachtete Pupillenanomalie, bestehend in einer Anisokorie und einer ungleichen Licht- und Konvergenzreaktion auf beiden Seiten, kann auch als ein Symptom einer echten Meningitis luetica aufgefaßt werden. Nonne schreibt in seinem Werke „Syphilis und Nervensystem" darüber, daß Pupillenanomalien der oben genannten Art bei der Hirnsyphilis ein häufiges und überaus wichtiges Symptom seien und nicht nur als eine Teilerscheinung einer Okulomotoriusstammaffektion oder als Kernlähmung vorkomme, sondern auch bei einer kortikalen Erkrankung zur Beobachtung kommen könne. Er weist darauf hin, daß Bechterew und Piltz den experimentellen Nachweis erbracht haben, daß von bestimmten Partien der Hirnrinde aus isolierte Pupillenveränderungen ausgelöst werden können. Diese Pupillenanomalien könnten der klinische Ausdruck einer spezifischen Konvexitäts- oder Basalmeningitis sein.

Was die Erklärung der positiven Liquorbefunde anbetrifft, welche sich in einer Pleozytose äußert, so handelt es sich unserer Ansicht nach um eine Aussaat von Spirochaeten auf die Meningen, gewissermaßen um das Exanthem der Pia. Es ist demnach eine echte luetische Meningitis. Zu dieser Annahme berechtigt ein Vergleich des Liquorbefundes bei den verschiedenen Formen von Meningitis mit dem bei der Lues. Wie nämlich bei der Meningitis tuberculosa die Lymphozytose und bei der Meningitis epidemica die Leukozytose im Vordergrund steht, so finden wir auch bei der Lues in vielen Fällen, je nach der Art ihres Auftretens, Lymphozyten respektive Leukozyten. Ebenso ist die positive Wassermannsche Reaktion durch die Anwesenheit der Spirochaeten im Liquor, wie sie von mehreren Autoren nachgewiesen wurden, geklärt. Globulin-

und Eiweißvermehrung im Liquor sind noch viel umstritten und deren Auftreten bei der Lues auch noch wenig geklärt. Sie sind nicht abhängig von der Pleozytose, wenigstens beobachteten wir die Globulinvermehrung häufig allein, ohne daß die Zahl der Lymphozyten im Liquor wesentlich erhöht wäre.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, daß schon im Frühstadium der Syphilis das Nervensystem in einem großen Prozentsatz der Fälle affiziert wird. Dieses äußert sich nicht nur in einem pathologischen Liquorbefunde, sondern bei genauer Beobachtung des Krankenmateriales lassen sich auch zugleich damit im peripheren Nervensystem größere oder geringere Abweichungen feststellen, die sich meist in einer Steigerung der Periostsehnen- und Hautreflexe, in einer Ungleichheit der Reflexe auf beiden Seiten, in wenigen Fällen auch in einem Fehlen der Reflexe, in positivem Babinski-, Oppenheim-, Rombergschen Phänomen, in Pupillenanisokorie und Reaktionsanomalien und in Gefühlsstörungen dokumentieren. Diese Affektion des Nervensystems finden wir meist bei starker Allgemeininfektion mit starken sichtbaren Luessymptomen. Es steht also fest, daß in der Dispersionsperiode der Lues nicht nur die äußere Haut und die Schleimhäute, sondern auch das Nervensystem mit Vorliebe befallen werden.

Ob es sich nach der Anregung Erbs und anderer bei der Affektion des Nervensystems um einen besonderen Typus der Spirochaeten handelt, der eine spezielle Affinität für das Nervensystem hat, wagen wir nicht mit Bestimmtheit zu behaupten. Die meist gleichzeitig stark in die Erscheinung tretenden Luessymptome der Haut und Schleimhäute stützen zum mindesten diese Ansicht nicht. Es müßte dann doch in diesen Fällen das Nervensystem mehr ausschließlich befallen sein.

Die Frage, ob die schon in der Frühperiode am Nervensystem erkrankten Luetiker die Kandidaten der späteren Tabes und Paralyse sind, wird sich ohne weiteres nicht entscheiden lassen. Es liegt zwar nahe, daß diese Patienten wahrscheinlich ein labileres Nervensystem haben als andere Luetiker und zum Teil auch später leichter wieder daran erkranken werden, anderseits ist nicht einzusehen, warum die luetischen Prozesse im Nervensystem nicht ebenso wie die unserer Beobachtung

zugänglicheren Luesprozesse an der Haut und den Schleimhäuten sich restlos zurückbilden sollten. Allerdings werden die Spirochaeten in den Lymphräumen des Zentralnervensystems den denkbar besten Nährboden finden und dort sehr schwer therapeutisch zu erreichen sein, da ja der Lumbalsack ein in sich abgeschlossenes Organ ist, welches eine Sekretion für sich hat, und mit dem großen Lymphstrom des Körpers nicht im Zusammenhang steht. Unsere bisherigen therapeutischen Maßnahmen erreichen daher nur sehr schwer und mangelhaft das syphilitische Virus in diesem Organ. Vielleicht bedeutet die von Swift und Ellis am New-Yorker Rockefeller Institut vorgeschlagene intralumbale Behandlung auf diesem Gebiete einen Fortschritt.

Jedenfalls ist unsere Kenntnis von dem Befallensein des Nervensystems in der Frühperiode der Lues und deren genaueste klinische Beachtung für die Prognose sowie für die Therapie von ganz eminenter Wichtigkeit.

Vorliegende Arbeit wurde auf Anregung des Herrn Prof. Harttung auf der Hautabteilung des städtischen Allerheiligenhospitals zu Breslau angefertigt.

Eingelaufen am 20. Dezember 1913.



Aus der Universitätsklinik für Hautkrankheiten (Direktor Geh. Med.-Rat Prof. Dr. A. Neisser) und dem hygienischen Institut der Universität Breslau (Direktor Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Pfeiffer).

Der Diplococcus crassus als Erreger von Urethritis und Epididymitis.

Von Dr. **Harry Koenigsfeld**,
Assistent des hygienischen Instituts

und Dr. **M. Salzmann**,
Assistent der Hautklinik.

Die nicht gonorrhoischen Urethritiden haben seit Jahren das Interesse der Venerologen in Anspruch genommen. Die große Literatur, die über dieses Kapitel entstanden ist, nennt neben einer Menge anderer Erreger auch einige, die nur schwer vom Gonokokkus zu unterscheiden sind, die „Pseudogonokokken". Es können dazu natürlich sinngemäß nur die Mikroorganismen gerechnet werden, die nicht durch einfache Methoden (Gramfärbung) schon im Sekretpräparat vom Gonokokkus zu trennen sind, sondern sich nur durch ihr biologisches Verhalten mit Sicherheit von ihm unterscheiden lassen.

Soweit wir die umfangreiche Literatur übersehen können, wird eigentlich nur der Micrococcus catarrhalis und der Micrococcus fallax als Pseudogonokokkus im engeren Sinn genannt, während der Meningococcus Weichselbaum und andere morphologisch ähnliche Keime im Genitaltraktus bis jetzt nicht nachgewiesen wurden.

Wir möchten deshalb über einen Fall berichten, bei dem sich ein ebenfalls semmelförmiger, in der Größe gleicher Diplokokkus fand, der sowohl gramnegative, wie grampositive Exemplare zeigte. Wie sich im Verlauf der Untersuchung herausstellte, handelte es sich um den Diplococcus crassus.



I. Klinischer Bericht.

Von Dr. Salzmann.

Der Patient, dessen Krankengeschichte uns interessiert, suchte am 2. August 1913 die Poliklinik auf. Er hatte seit Mitte Juli eitrigen Ausfluß aus der Harnröhre, den er Anfangs mit Einspritzungen einer Zinklösung behandelte, ohne den Arzt aufzusuchen. Erst als zirka 10 Tage nach den ersten Erscheinungen häufiger Harndrang auftrat, ging er zum Kassenarzt, der in der Poliklinik zuschickte. Der letzte Koitus lag Ende Juni, also ungefähr 14 Tage vor Beginn des Ausflusses. Im Harnröhrenabstrich fanden sich massenhaft Diplokokken, die in Größe und Form durchaus Gonokokken glichen, aber nirgends typisch gruppiert intrazellulär gelagert waren. Die überwiegende Mehrzahl der Keime erwies sich als gramnegativ, während einzelne den blauschwarzen Farbton beibehielten. Der erste und zweite Urin war gleichmäßig trübe. Da mir die Diagnose Gonorrhoe bei diesem Befund nicht einwandfrei erschien, bestellte ich den Patienten zum andern Tage wieder, ein Wunsch, dem er leider nicht nachkommen konnte, da er auswärts wohnte.

Ich sah ihn erst am 15. August 1913 wieder, als er wegen einer seit 5 Tagen bestehenden Epididymitis zur klinischen Behandlung überwiesen wurde. Der intelligente und durchaus zuverläßige Patient gab jetzt an, er habe nie Gonorrhoe, aber Ende 1910 beim Militär Syphilis gehabt. Er machte damals im Lazarett eine Kur mit 1,4 Salvarsan und 45 Spritzen Quecksilber, worauf die Wassermannreaktion negativ gewesen sei. Sonst ist er immer gesund gewesen und stammt aus gesunder Familie. Der Befund war jetzt folgender: In dem reichlichen eitrigen Sekret der vorderen, sowie in den Flocken der hinteren Harnröhre finden sich viele gramnegative Diplokokken, die nur vereinzelt und nirgends in Gruppen intrazellulär gelagert sind. Einzelne grampositive oder gramzweifelhafte Diplococcen sind ebenfalls wieder zu beobachten[1]). Außerdem enthält das Sekret reichlich Eiterzellen und vereinzelte Epithelien. Skrotum rechts durch fluktuierende Hydrocele ziemlich prall gespannt, über gänseeigroß. Der Nebenhoden ist hart und schmerzhaft, wegen der Hydrocele vom Hoden

[1]) Färbung eine Minute Karbolgentianaviolett, eine halbe Minute Lugolsche Lösung. Entfärben mit absoluten Alkohol, bis keinerlei Farbwolken mehr abgehen. Gegenfärbung mit verdünntem Ziehlschen Karbolfuchsin (1:10).

nicht deutlich abzugrenzen. Prostata subjektiv und palpatorisch unverändert, doch zeigt das Sekret reichlich Eiterzellen, keine bakteriellen Beimischungen. Innere Organe ohne Besonderheiten. Polyscleradenitis. W. R. ++.

Eine diagnostische Injektion von 0·1 Arthigon, intravenös war von einer Temperatursteigerung bis 37·2 gefolgt, ein zweifellos negatives Resultat. Ebenso traten bei den nächsten Injektionen von 0·2, 0·3, 0·4, 0·5 Temperatursteigerungen bis höchstens 37·9 auf. Erst bei 0·6 Arthigon erfolgte in der dritten Woche der Behandlung eine heftige Reaktion bis 40·5, die vielleicht als anaphylaktische Reaktion aufzufassen ist. Jedenfalls kann daraus irgend eine Beziehung der Erkrankung zur Gonorrhoe nicht abgeleitet werden.

Die am 17. VIII. und 22. VIII. auf Ascitesagar angelegten Kulturen zeigten kleine tautröpfchenartige Kolonien die von Gonokokkenkolonien nicht ohne weiteres zu unterscheiden waren. Das mikroskopische Präparat enthielt dieselben gramnegativen Diplokokken, die in den Sekretpräparaten zu beobachten waren, doch waren auch hier grampositive Exemplare eingestreut. Außerdem fanden sich einige kurze grampositive Ketten von 3 bis 4 Gliedern. Ich war anfangs überzeugt, daß die gramnegativen Kokken tatsächlich Gonokokken seien, während ich die grampositiven als Verunreinigung auffaßte und den Fall im Hinblick auf die Sekretpräparate als Mischinfektion ansprach. Erst als ich nach einigen Tagen nicht die für Gonokokken typischen Involutionsformen auftreten sah, wurde ich an der Natur der Kolonien stutzig. Da ich mikroskopisch keinerlei Unterschied an den einzelnen Kolonien erkennen konnte (ich arbeitete allerdings nur mit Ascites-Schrägagar in Röhrchen, da mir momentan keine Platten zur Verfügung standen) wollte es mir bei der Kleinheit der Kolonien nicht ohne weiteres gelingen, eine Reinkultur zu gewinnen. Auffallend war, daß die Kultur sich schon in der dritten Generation, wenn auch mit etwas spärlichem Wachstum, so doch im ganzen unverändert, auf Agar weiter züchten ließ. Herr Dr. Koenigsfeld hatte die Liebenswürdigkeit, die Reinzüchtnng und Identifizierung zu übernehmen und wird im bakteriologischen Teil genaueres berichten.



Da einstweilen eine Behandlung eingesetzt hatte, unter der die Keime in Urethralsekret rasch spärlicher wurden, wenn auch nicht gleich verschwanden, gelangen spätere Kulturversuche nicht mehr.

Der klinische Verlauf der Erkrankung war folgender: Während der Behandlung, die anfangs mit Kaviblenstäbchen, dann mit Protargoleinspritzungen und Janetschen Spülungen mit Hydrargyrum oxycyanatum (1:10.000) durchgeführt wurde, verschwanden die Diplokokken, die anfangs noch gelegentlich zu finden waren, bis zum 18. IX. 1913 ganz aus den Sekretpräparaten, während ab 10.IX. 1913 gramnegative Stäbchen, die früher nie beobachtet waren, in Posterior- und Prostatasekret sich zeigten. Die Eitersekretion ließ langsam nach, ohne aber bis zur Entlassung am 25. X. 1913 völlig zu sistieren.

Die Hydrocele war bis zum 20. VIII. verschwunden, es zeigte sich nun eine sehr derbe, mäßig schmerzhafte Schwellung des Hodens und Nebenhodens, wobei der Hoden fast Hühnereigröße hatte (das doppelte Volumen des linken Hodens), während der Nebenhoden dieser Schwellung kappenförmig auflag und das Volumen des Hodens noch etwas übertraf. Die am 23. VIII. vorgenommene Punktion des Nebenhodens an zwei Stellen ergab wenig blutigseröse Flüssigkeit, die sich bakteriologisch als steril erwies. Ein deutlicher therapeutischer Effekt wurde durch die Punktion nicht erreicht. Auch der sonstigen Therapie gegenüber erwies sich die Orchiepididymitis sehr wenig beeinflußbar. Sie ging unter der Behandlung mit Arthigon, heissen Sandsäcken, Ruhelagerung, später Suspensorium bis zum 22. IX. etwas zurück (Epididymis taubeneigroß, Testis noch wie ein Hühnerei), hinterließ aber derbe Infiltrate.

Auch der Versuch mit einem Vakzin der von der Erkrankung des Patienten gezüchteten Keime etwas zu erreichen, war wenig erfolgreich. Leider konnte er erst am 23. IX. begonnen werden, zu einer Zeit, wo schon derbe Infiltrate bestanden, einem Stadium, bei dem auch Arthigon in analogen gonorrhoischen Prozessen nicht mehr viel zu fruchten pflegt.

Bei der Entlassung am 25. X. war die Schwellung von Hoden und Nebenhoden noch etwas zurückgegangen, die Pro-



stata weich, nicht vergrößert und schmerzlos. In den Sekretpräparaten von vorderer und hinterer Harnröhre sowie der Prostata fanden sich noch Eiterzellen aber keine bakteriellen Erreger mehr.

Die Wassermannreaktion war nach einer energischen antisyphilitischen Kur (4,2 Neosalvarsan und 11 mal Oleum cinereum mit je 0,07 Hg-Gehalt am 9. X. noch + +).

Daß es sich bei der vorliegenden Krankheit nicht um eine Gonorrhoe gehandelt haben kann, bedarf eigentlich kaum der Erörterung.

Der Verlauf der Affektion zeigte so viel Punkte, die nicht zum typischen Bild des Trippers passen, daß sie allein in ihrer Gesamtheit genügen würden, um eine Gonorrhoe sehr unwahrscheinlich zu machen. Ich denke dabei an die Länge der Inkubationszeit (14 Tage), den chronischen Verlauf und die Resistenz gegen therapentische Versuche, Eigentümlichkeiten, die von Galewsky, Wälsch, Johnsohn, Dreyer als charakteristisch für nichtgonorrhoische Urethritiden angegeben werden, während allerdings Barbellion und Guiard mit Bockhart, van der Pluym und ter Laag eine sehr kurze Inkubationszeit für sie in Anspruch nehmen wollen. Motz betont dagegen, daß sich eine feste Regel dafür nicht aufstellen lasse.

Gegen Gonorrhoe spricht ferner das Fehlen der typischen Fieber- nnd Allgemeinreaktion auf intravenöse Injektion von Arthigon (Bruck und Sommer, Lewinsky und anderen), ein sonst recht zuverlässiges Hilfsmittel, das Mißlingen des kulturellen Nachweises, das Übergreifen der Entzündung vom Nebenhoden auf den Hoden und endlich noch das mikroskopische Bild der Sekretpräparate. Hier wäre vor allem auffallend das Vorkommen von andern (grampositiven) Kokken neben den Gonokokken, was im akuten Stadium beim Mann doch sehr selten zur Beobachtung kommt. Ferner wich die Lagerung der Diplokokken vom typischen Bild der Gonorrhoe ab. Wohl gibt es ganz frische Gonorrhoen, die in einem gewissen Stadium massenhaft, aber nur oder fast nur extrazelluläre, nicht typisch gruppierte Gonokokken zeigen. Ich selbst hatte kürzlich Gelegenheit, einen

solchen Fall zu beobachten, bei dem ich ohne positives Kulturresultat nicht gewagt hätte, die Diagnose Gonorrhoe auf den ersten Blick zu stellen. Ebenso gibt es reichlich chronische Fälle, bei denen man in Dutzenden von Präparaten ebenfalls nur spärliche extrazelluläre Diplokokken findet, bis es dann endlich doch gelingt, einmal typische Gonokokken zu entdecken, oder die Kultur alle Zweifel aus dem Wege räumt. Dagegen besteht kein Grund, sich mit der allgemein anerkannten Ansicht in Widerspruch zu setzen, daß eine Blenorrhoe, bei der im akuten Stadium bei einer Reihe von Untersuchungen nie typisch gruppierte intrazelluläre Diplokokken gefunden werden, nicht als Gonorrhoe angesprochen werden darf. Daß in meinen Sekretpräparaten, wie auch in den Kulturen eine relativ große Zahl gramnegativer und verhältnismäßig wenig grampositive Keime waren, erklärt sich wohl durch die äußerst energische Enfärbung bei relativ kurzer Färbung, die ich anwendete (s. o.).

Für Tuberkulose fehlten alle Anzeichen, und die Lues des Patienten als Ursache für die vorliegende Erkrankung anzunehmen, scheint mir beim ganzen Verlauf und der Unbeeinflußbarkeit des Prozesses durch eine energische Quecksilber-Salvarsankur nicht angängig. Wir glauben somit mit aller Bestimmtheit, den gezüchteten Diplococcus crassus als Erreger ansprechen zu müssen, wenn auch Impfversuche aus begreiflichen Gründen unterlassen wurden — Konfrontation war leider auch nicht möglich — und auch sonst nicht alle Forderungen Barlows strikte erfüllt sind.

II. Bakteriologischer Teil.

Von Dr. Harry Koenigsfeld,

Die mir vom Herrn Kollegen Salzmann übergebene Kultur auf Ascitesschrägagar wurde zunächst auf Ascitesplatten gebracht. Nach Ausschaltung einer unwesentlichen Verunreinigung gelang die Züchtung einer Reinkultur.

Morphologie. Es handelte sich um unbewegliche Kokken, die meist in Diplokokken- oder Tetradenform gelagert waren, auch wohl kurze Ketten von 3—4 Gliedern bildeten. Der einzelne Kokkus war etwas plumper als Gono- oder Me-



ningokokken. Wenn bei der Gramschen Färbung vorsichtig entfärbt wurde — 20 Sekunden mit absolutem Alkohol — behielt die Mehrzahl der Kokken die Gramsche Färbung bei, daneben waren gramzweifelhafte und deutlich gramnegative Exemplare vorhanden. Dasselbe Bild erhielt man auch, wenn die Präparate von einer isolierten Kolonie hergestellt wurden.

Kulturelles Verhalten. Das Wachstum auf Ascitesagar war nicht sehr üppig, wurde aber während der weiteren Überimpfungen etwas besser. Auf Ascitesagarplatten bildeten die Kokken kleine, nicht verfließende, weißlich-graue Kolonien, die bei durchfallendem Licht einen bräunlichen Farbenton hatten.

Noch spärlicher ist das Wachstum auf gewöhnlichem Agar, etwas besser auf Cholera- oder Glyzerinagar.

Auf Serum bilden die Kokken einen zarten, farblosen Belag bei ziemlich gutem Wachstum.

Blutagar: sehr zartes, schleierartiges Wachstum, der Blutfarbstoff wird nicht verändert.

Bouillon und Traubenzuckerbouillon: spärlicher, flockiger Bodensatz, darüber stehende Flüssigkeit fast klar.

Kartoffeln: kein Wachstum.

Bei Zimmertemperatur wachsen die Kokken auf denselben Nährböden wie bei Brutschranktemperatur, doch viel spärlicher und langsamer. Gelatine wird nicht verflüssigt.

Anaerob (Agar- und Gelatineschüttelkulturen): sehr spärliches und verspätetes Wachstum.

Milch wird nicht koaguliert.

Lackmusmolke wird leicht gerötet.

Die Widerstandsfähigkeit ist ziemlich groß, auch gegen Austrocknung. Noch nach 12—14 Tagen lassen sich die Kulturen mit Leichtigkeit weiterverimpfen.

Da es sich um Kokken aus der Gruppe der Meningo- und Gonokokken handelte, wurde zur näheren Identifizierung die von v. Lingelsheim angegebene Prüfung gegenüber verschiedenen Zuckernährböden vorgenommen. Ascitesagar wurde nach den Vorschriften von Lingelsheim mit Lackmuslösung und Maltose, Dextrose Laevulose, Laktose und Saccharose versetzt.



Es zeigte sich, daß sämtliche Zuckerarten von den Kokken vergärt wurden unter Rötung des Nährbodens.

Nach diesen Befunden und im Hinblick auf das mikroskopische, färberische und kulturelle Verhalten, vor allen Dingen das Wachstum auf gewöhnlichen Nährböden und bei Zimmertemperatur, das ja Meningokokken oder Gonokokken ausschließt, stellte ich die Diagnose Diplokokkus crassus.

Ich bemühte mich, diese Diagnose auch noch durch serologische Methoden zu erhärten.

Serologische Prüfung. Drei Kaninchen (K 51, 52, 53) im Gewicht von 1280, 1390 und 1700 g erhielten in Abständen von 1 Woche 1/10, 1/5, 1/3, 1/2 und 1 Oese der Kultur in 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung, $^1/_2$ Stunde bei 56° abgetötet, intravenös injiziert. 1 Tier starb interkurrent 4 Tage nach der letzten Injektion. Die andern beiden Tiere wurden nach einer Probeblutentnahme 12 Tage nach der letzten Injektion entblutet.

Die Sera wurden mit dem zur Immunisierung benutzten Stamm agglutiniert, und es ergab sich bei Serum 51 eine Agglutination bis 1:640 +, bei Serum 52 bis 1:640 + +, 1:800 +. Kontrollen mit Kochsalzlösung und Normalkaninchenserum waren negativ.

Die Sera wurden nun mit einem Gonokokkenstamm, einem Meningokokkenstamm und 2 in unserer Sammlung befindlichen Crassusstämmen agglutiniert. Die Resultate sind folgende:

	Serum 51	Serum 52
Gonokokken	—	—
Meningokokken	—	1:40 +
Crassus I	1:40 +	1:80 +
Crassus II	1:320 +	1:320 + +, 1:640 +.

Kontrollen mit Kochsalzlösung und Normalkaninchenserum waren negativ, abgesehen von Spuren von Agglutination, die die Meningokokken mit Normalserum 1:40 ergaben.

Also auch die serologische Untersuchung bestätigte die Diagnose Diplococcus crassus.

Da einige Male (v. Lingelsheim, Rautenberg, Fischer) eine Agglutination des Diplococcus crassus durch



spezifisches Meningokokkenserum beobachtet wurde, stellte ich diesen Versuch auch mit unserem Crassusstamm an, doch mit negativem Ergebnis.

Um die pathogene Bedeutung des herausgezüchteten Stammes für unsern Patienten festzustellen, wurde das Serum des Patienten mit dem Stamm agglutiniert, gleichzeitig auch noch mit dem Stamm Crassus II unserer Sammlung und mit Gono- und Meningokokken. Das Resultat war:

Eigener Stamm:	1:40 + +, 1:80 +.
Crassus II:	1:40 Spuren.
Gonokokken:	—
Meningokokken:	—

Gleichzeitig angesetzte Kontrollen mit physiologischer Kochsalzlösung und menschlichem Normalserum ergaben keine Agglutination.

Es war ja a priori von der Anstellung der Agglutinationsprobe nicht allzuviel zu erwarten, nach Analogie mit Gonorrhoe, bei der ja nur selten (Wildbolz und Baermann), von einigen Autoren überhaupt nicht (Bruck, Jundell, Scholtz) Agglutinine im Serum der Erkrankten nachgewiesen werden konnten. Um so eher darf man dann aber wohl auch aus der gefundenen geringen Agglutination Schlüsse auf die dathogene Bedeutung des herausgezüchteten Stammes ziehen.

Schlußwort.

Um es noch einmal zusammenzufassen, glauben wir den Diplococcus crassus als Erreger der vorliegenden Urethritis und Epididymitis ansprechen zu müssen, wenn auch der Schlußstein der Beweisführung, das positive Impfexperiment, nicht angestellt wurde. Wir stützen uns dabei auf die Absonderlichkeiten des klinischen Verlaufs, des mikroskopischen Befundes im Sekretpräparat und den identischen Befund in der Kultur, deren Identifizierung wohl in jeder Richtung einwandsfrei erscheint. Endlich, und dies ist ein Punkt, der eventuellen Einwänden wohl am besten begegnet, auf das Resultat der serologischen Untersuchung.

Daß nicht gonorrhoische Urethritiden vorkommen, ist — zum ersten mal einwandfrei von Bockhart — bewiesen.



Daß dem Diplococcus crassus für den Menschen pathogene Eigenschaften zukommen können, ist ebenfalls festgestellt.

Er hat ja als Jägersche Varietät des Meningokokkus in der Bakteriologie der epidemischen Genickstarre eine gewisse Rolle gespielt. Wir erinnern auch besonders an die Untersuchungen von v. Lingelsheim, der den Diplococcus crassus außer als Mischinfektion mit dem Weichselbaumschen Kokkus auch als alleinigen Erreger bei Meningitis nach Trauma, ferner auch bei tuberkulöser Meningitis fand. Auch als Erreger von Konjunktivitis wurde der Diplococcus crassus öfter gefunden (Lit. u. a. bei Pagenstecher und Wissmann).

Da die Urethralschleimhaut in ihrer Empfänglichkeit für manche Eitererreger der Konjunktivalschleimhaut besonders nahe steht, erscheint das Vorkommen des Diplococcus crassus in der Urethra von vornherein nicht unwahrscheinlich. Mit Sicherheit ist er hier allerdings bisher nicht nachgewiesen worden.

Unter der großen Literatur über die Bakteriologie der gesunden und kranken Urethra finden sich eine Reihe von Angaben, die sich vielleicht auf den Diplococcus crassus beziehen, die aber zum größten Teil aus einer Zeit stammen, in der seine biologischen Eigenschaften noch nicht genügend geklärt waren. So beschreibt M. v. Zeissl einen Diplococcus, der in Betracht kommen könnte, ebenso hat Bockkart „kleine Diplokokken" gesehen, die aber nicht genau genug beschrieben sind, um mit Sicherheit identifiziert zu werden. Lustgarten und Mannaberg berichten über verschiedene Diplokokken, von denen der als Nr. 8. bezeichnete vielleicht ein Diplococcus crassus ist. Hogge hat drei, Tano vier Arten von Diplokokken beschrieben, von welch letzteren besondeus Nr. 5 und ev. 6 in Frage zu ziehen wären. v. Hofmann hat als Nr. 28 ebenfalls einen darauf verdächtigen Mikroorganismus verzeichnet, während Nr. 24 und 26 wohl kaum in Betracht kommen. Kutscher sah einmal in der weiblichen Urethra einen Diplococcus, dessen ungenügende Entfärbung nach Gram Beachtung verdient und endlich hat Wormser einen Micrococcus fallax



(**Rousseau**) beobachtet, der vielleicht mit dem Diplococcus crassus identisch ist.

Diese Zusammenstellung macht natürlich keineswegs Anspruch auf Vollständigkeit. Neben einer großen Menge von Befunden, bei denen Diplococcus crassus a priori auszuschließen ist, fanden wir viele so unsichere Angaben, daß wir sie nicht erwähnen wollten. Außerdem war uns manches, besonders in der französischen Literatur, nicht zugänglich und manche Arbeit mag uns bei dem Umfang und der Zerstreutheit der Literatur auch entgangen sein. Jedenfalls konnten wir eine bestimmte Angabe über das Vorkommen des Diplococcus crassus im Urogenitaltrakt nirgends finden.

Ob er immer im wesentlichen extrazellulär auftritt, läßt sich nach diesem einen Fall natürlich nicht entscheiden. Jedenfalls kann er durch seine Form und Färbeeigentümlichkeiten einer großen Anzahl von Exemplaren zu Verwechslungen mit Gonokokken Veranlassung geben, so daß sein Vorkommen der Erwähnung wert erscheint. Wieder möchten wir auch betonen, daß die abgekürzte Färbung nach Gram (eine Minute Gentianaviolett, eine halbe Minute Lugolsche Lösung und vollkommenes Entfärben mit absolutem Alkohol), wie sie zur Gonorrhoeuntersuchung weit verbeitet ist, schwach grampositive Organismen ungefärbt läßt und Irrungen noch befördern kann. Unbedingt vorzuziehen ist die allerdings etwas länger dauernde Originalmethode.

Literatur.

Ayres. Der Micrococcus catarrhalis als Ursache der Urethritis beim Manne. Americ. Journ. of Dermatol. and Genito-Urinary Diseases. Bd. XVI. Heft 6. Ref. Derm. Wochenschr. 1912. p. 1084. — **Barbellion.** Etude clinique sur les infections uréthrales non gonococciques. Thèse de Paris. 1894. — **Barlow.** Urethritis non gonorrhoica. Eine kritische Studie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. LXVI. (1899). p. 444. — **Bockhart.** Über die pseudogonorrhoische Entzündung der Harnröhre und des Nebenhodens. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1886. p. 134. — **Brons.** Beitrag zur Frage der gramnegativen Diplokokken der Bindehaut. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Org. Bd. XLV. I. p. 1. — **Derselbe.** Weitere Mitteilungen über gramnegative Diplokokken der Bindehaut, besonders über einen Fall von echten **Weichselbaum**schen Meningokokken. Zentralbl. f. Bakteriol. Org. Bd. XLVIII. 1908. p. 141. — **Bruck.** Über spezifische Immunkörper gegen Gonokokken. Deutsche med. Wochenschr. 1906. p. 1368. — **Derselbe.** Immunität bei Gonorrhoe. In **Kolle-Wassermann.** Handb. d. pathog. Mikroorg. Bd. IV. 2. Aufl. 1912. — **Bruck**



und Sommer. Über die diagnostische Verwertbarkeit intravenöser Arthigoninjektionen. Münchn. med. Wochenschr. 1913. Nr. 22. — Dreyer. Über Enterokokkenurethritis. Monatsber. f. Urologie. 1904. p. 385. — Galewsky. Über chronische nichtgonorrhoische Urethritis. Zentralblatt f. die Krankheiten der Harn- und Sexualorgane. 1903. 477. — Grosz. Über nichtgonorrhoische Urethritis. Archiv für Derm. und Syph. 1905. Bd. LXXV. p. 39. — Guiard. Des Uréthrites non gonococciques. Ann. des malad. des org. génito-urinaires. 1897. p. 449. — v. Hofmann. Bakterienbefunde bei chronischer Gonorrhoe. Zentralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sexualorg. 1904. Bd. XV. p. 569. — Johnson. Non gonorrheal urethritis. Journ. of coutan. and genito-urin. diseas. 1902. p. 433. — Koch, Jos. Gonorrhoe. In Kolle-Wassermann. Handb. d. pathog. Mikroorg. Bd. IV. 2. Aufl. 1912. — Kutscher. Die mikroskopischbakteriologische Diagnose der gonorrhoischen Infektion. Berliner klin. Wochenschr. 1909. p. 2059. — Lewinski. Über den Wert intravenöser Arthigoninjektionen. Münchner med. Wochenschrift. 1913. p. 2784. — v. Lingelsheim. Beiträge zur Ätiologie der epidemischen Genickstarre nach den Ergebnissen der letzten Jahre. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. LIX. 1908. p. 457. — Lustgarten und Mannaberg. Über die Mikroorganismen der normalen männlichen Urethra und des normalen Harnes, mit Bemerkungen über Mikroorganismen im Harn bei Morbus Brighti acutus. Arch. f. Derm. u. Syph. 1887. p. 905. — Motz. Considérations sur les uréthrites non gonococciques. Annales des maladies des organes génito-urinaires. 1910. Bd. I. p. 1068. — Pagenstecher und Wissmann. Über metastat. Panophthalmie durch gramnegative Kokken etc. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1911. p. 468. — Radmann. Ein therapeutischer Versuch bei epidemischer Genickstarre. Münchener med. Wochenschr. 1907. p. 1338. — Stein. Infektion der Urogenitalorgane mit dem Micrococcus catarrhalis. New York medical journal. 1913. 8. März. — Tano. Über bakteriologische Untersuchung der Urethralfilamente bei der Urethritis chronica männlichen Geschlechts. Zentralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sexualorg. 1896. p. 541. — Waelsch. Über chronische nichtgonorrhoische Urethritis. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. LXX. 1904. p. 103. — Wormser. Gonococques et faux gonococques. Ann. d. malad. d. org. génito-urinaires. 1910. Bd. I. p. 531. — v. Zeissl, M. Über den Diplokokkus Neisser und seine Beziehung zum Tripperprozeß. Wiener Klinik. 1886. Heft 11 und 12.

Eingelaufen am 22. Dezember 1913.



Die Grundsätze einer rationellen Behandlung der Hauttuberkulose unter besonderer Berücksichtigung des Lecutyls.

Von Dr. **A. Strauss** und

Assistenzarzt Dr. **Fr. Miedreich** (Barmen).

(Hiezu Taf. VI—VIII.)

Die Behandlung der Hauttuberkulose war immer ein Schmerzenskind für den Therapeuten, obwohl zahllose Methoden zu ihrer Heilung empfohlen wurden. Mit jeder kann man Erfolge erzielen. Aber noch hat kein einziges Mittel durchwegs befriedigende und zuverlässige Wirkungen auf die tuberkulös erkrankte Haut zu erzielen vermocht.

Wenn es sich um eine umschriebene Form des Lupus handelt, so vermag das Messer des Chirurgen die erkrankte Haut bis ins gesunde Fettgewebe hinein zu entfernen und der Defekt kann durch Transplantation wieder gedeckt werden. Namentlich Lang und Jungmann verdanken wir die Ausbildung des operativ-plastischen Verfahrens. Das Grundleiden wird freilich durch den operativen Eingriff nicht beseitigt. Oft verwahren sich Eitelkeit und Messerscheu gegen diesen Eingriff, besonders wenn er an unbekleideten Körperstellen, die meist den Sitz des Lupus bilden, vorgenommen werden soll. Ein gutes kosmetisches Resultat kann namentlich im Gesichte nicht mit Sicherheit versprochen werden. Durch Auskratzung mit dem scharfen Löffel mit nachfolgender Kauterisation können die Tuberkelkeime in die klaffenden Gefäße verschleppt werden. So kann dieser Eingriff zur Generalisation der Krankheit führen. Die gleichen Gefahren drohen bei der recht schmerzhaften multiplen Skarifikation. Glattere Narben bilden sich nach dem Heißluftverfahren. Aber in der Regel entstehen neue Infiltrate, weil die Tiefenwirkung eine zu geringe ist.

Zur örtlichen Behandlung der Hauttuberkulose sind ferner die mannigfaltigsten chemischen Mittel empfohlen worden,

entzündungserregende, wie das Jod, das eine Ablenkung in tuberkulöse Organe erfährt, desinfizierende, welche den Bazillus an Ort und Stelle abtöten sollen, wie das Jodoform, das Salizyl und das Sublimat und schließlich, nachdem man deren Wirkungsweise als eine sehr problematische erkannt hatte, die große Zahl der Kaustika, wie das Ätzkali, die Trichloressigsäure, die Milchsäure, das Arsen und endlich das Resorzin und das Pyrogallol, die noch am meisten Verwendung finden. Die Anwendung dieser Ätzmittel, die keinen spezifischen Charakter haben, läßt aber viel zu wünschen übrig. Sie sind den ohnehin recht empfindlichen Kranken viel zu schmerzhaft. Die Tiefenwirkung dieser Mittel läßt sich nicht berechnen. Vor allem beschränkt sich ihr Einfluß fast nie auf das tuberkulöse Gewebe, sondern es schädigt auch die gesunde Haut und Rückfälle sind die Regel. Dies verträgt sich nicht mit unserem Bestreben, ein möglichst günstiges kosmetisches Resultat zu erzielen. Wegen der toxischen Eigenschaften der Pyrogallussäure dürfen wir mit diesem Mittel vorsichtigerweise nur kleine Herde in Angriff nehmen, denn sie wird leicht von den ulzerierten Flächen resorbiert und führt manchmal schon nach Anwendung geringer Mengen zu Intoxikationen, Nephritiden, Methämoglobinämie, Nervenschädigungen.

Vortreffliches vermag selbst bei ausgedehnten Herden die Bestrahlung mit Finsenlicht zu leisten. Aber dessen blauen, violetten und ultravioletten Strahlen können nur in den oberflächlichsten Gewebschichten ihre bakterizide Kraft entfalten, eine abtötende nur bis zu einer Tiefe von 0·2 *mm*, eine abschwächende bis zu einer Tiefe von 4 *mm* (Hasselbach). Hier wirken sie nur chemisch, d. h. sie leiten durch Hyperämie die Resorption des erkrankten Gewebes ein. So ist es erklärlich, daß auch diese Behandlung bei sehr tiefen Infiltraten oft versagt und nicht vor Rückfällen schützt. Das Verfahren erfordert ein kostspieliges Instrumentarium, stellt hohe Anforderungen an das technische Können und wird wegen der großen Opfer an Zeit für den meist wenig begüterten Lupuskranken zu teuer. Auch die Röntgenstrahlen und die Kromayersche Quarzlampe wollen, ohne daß ihre Erfolge

an die des Finsenlichtes heranreichen, im wesentlichen eine Entzündung der Kutis schaffen. Ihre Anwendung ist nur eine beschränkte. Die Röntgenstrahlen eignen sich nur für die geschwürigen und hypertrophischen Lupusformen. Nur für umschriebene Herde ist die Radium- und Mesothorium-Bestrahlung zu empfehlen. Rationell läßt sie sich nur in besonderen Anstalten durchführen. Auch sie ist wegen der großen Kosten nur einer Minderzahl von Kranken zugänglich. Eine Lücke scheint die Diathermie auszufüllen, die keine elektive Wirkung hat.

Nun hat man längst erkannt, daß neben der örtlichen Behandlung der Hauttuberkulose die allgemeine nicht vernachlässigt werden darf. Denn sie ist in der Mehrzahl der Fälle nur eine Folge oder ein Symptom einer allgemeinen Tuberkulose. Kräftigende Lebensweise, gesunde Luft usw. dürfen nicht vernachlässigt werden. Lebertran, Kreosot oder Arsen sind viel im Gebrauche. Aber diese Mittel genügen keineswegs zu einer wirksamen Allgemeinbehandlung. In der Erkenntnis, daß die absolute Heilung der Hauttuberkulose nur von einem Verfahren erwartet werden kann, welches die Pathogenese gebührend berücksichtigt, suchte man durch Tuberkulinkuren den Organismus zu heilen. Eine vorübergehende Wirkung und günstige örtliche Umstimmung ist auch meist nicht zu verkennen. Aber nach der Gewöhnung an das Mittel bleibt die Wirkung aus. Bald treten Rezidive zutage. Auch die unangenehmen Nebenerscheinungen machen die Tuberkuline, die bei zu großen Dosen sogar das Leiden verschlimmern können, für die unbedingt zu fordernde langdauernde Behandlung der Tuberkulose ungeeignet.

Wir sehen also, wie selten es dem Therapeuten gelingt, trotz der vielen Mittel, die ihm zu Gebote stehen, die Hauttuberkulose und insbesondere den Lupus vollkommener Heilung entgegenzuführen. Bei so unerfreulicher Prognose dieses Leidens muß uns jedes neue Verfahren willkommen sein, besonders wenn es nach der tierexperimentellen Erprobung und nach den bisherigen Erfahrungen am Menschen neue Wege für die Heilung der Tuberkulose im chemotherapeutischen oder spezifischen Sinne eröffnet und sich durch Unschädlichkeit aus-



zeichnet. Und hier hat uns keine der vergleichsweise herangezogenen Methoden bei gleich langer Behandlungsdauer so günstige Erfolge gezeitigt, wie die Lecutyl-Therapie d. h. die Behandlung der Tuberkulose mit Lecithinkupfer.

Ein rationelles Heilverfahren gegen die äußere Tuberkulose muß den verschiedensten Anforderungen gerecht werden können. Es soll für den menschlichen Organismus unschädlich, nach den Grundsätzen der Chemotherapie möglichst frei von organotroper, dagegen von starker bakteriotroper Wirkung sein. Es soll sowohl bei allgemeiner wie bei örtlicher Anwendung dem Kranken möglichst wenig Schmerzen bereiten. Denn der an äußerer Tuberkulose leidende Mensch verhält sich in der Regel gegen eine schmerzhafte Therapie äußerst ablehnend. Die meist durch ihr langwieriges Leiden sehr geschwächten und durch viele erfolglose Heilversuche enttäuschten Kranken verzichten leicht auf jede Behandlung, wenn sie ihnen größere Beschwerden bereitet. Vor allem fürchten sie häufige, mit örtlichen Schmerzen und starken Reaktionen einhergehende Injektionen. Oft entziehen sie sich schon nach der ersten Einspritzung, die ihnen schlaflose Nächte bereitet oder sie arbeitsunfähig macht, der Behandlung.

Wir müssen eben bedenken, daß die Tuberkulose eine der langwierigsten chronischen Infektionskrankheiten ist. In der einmal erkrankten Haut handelt es sich, um mit Bergmann zu reden, um ein ständiges Werden und Vergehen. Die allgemeine Tuberkulose ähnelt in ihrem Verlaufe der Syphilis mit ihren drei Stadien, wenn man den primären Lungenherd und die primäre Lymphknotenerkrankung als das erste Stadium, das der Metastasen als das sekundäre und das des örtlichen Gewebszerfalls als das tertiäre unterscheidet. Aber diese drei Stadien lassen sich bei der Tuberkulose nicht so scharf trennen, wie bei der Lues. Unmerklich schleichend gehen sie in der Regel ineinander über. Der schleichend chronische Verlauf bedingt auch eine mehr chronische, gleichmäßige Behandlung. Die Therapie darf nicht so intermittierend sein, wie bei der Syphilis.

Umsomehr ergibt sich die Notwendigkeit,



diese langwierige Behandlung so schonend wie möglich zu gestalten. Hat doch die vieljährige Erfahrung mit den Tuberkulinen uns gelehrt, daß häufige zu kräftigen Reaktionen führende Injektionen sich auf die Dauer nicht durchführen lassen, ja daß sie mehr schaden, wie nützen. Sie hat uns zu der Erkenntnis gebracht, daß wir die Methode der Tuberkulosebehandlung, auch der äußern, wenn sie volkstümlich werden soll, so milde und einfach wie möglich zu gestalten haben.

Langwierige Sitzungen, wie sie die Finsen-, Radium- und Mesothoriumtherapie verlangen, sind nur in Kliniken und Krankenhäusern durchführbar. Mit ihnen sind aber große Ausgaben verbunden, welche die meist aus den ärmsten Bevölkerungsklassen stammenden hauttuberkulösen Kranken nicht zu tragen vermögen und auch von Gemeinden, Krankenkassen und Versicherungs-Gesellschaften nur ausnahmsweise bestritten werden können.

Das Verfahren soll weiterhin, so weit es als örtliches in Betracht kommt, elektiv die Krankheitsherde beeinflussen, d. h. möglichst vollkommene Zerstörung des kranken Gewebes unter weitgehendster Schonung der gesunden Haut erzielen und zu glatter, allen kosmetischen Anforderungen entsprechender Narbenbildung führen.

Das höchste Ziel der Behandlung besteht aber darin, daß sie in weitestem Maße chemotherapeutisch ist, daß sie eine Sterilisation des kranken Organismus herbeiführt, die Tuberkulose also wirklich zu heilen vermag und vor Rückfällen schützt. Diese Bedingungen kann eine nur örtliche Therapie niemals erfüllen, mag sie noch so Vorzügliches leisten. Denn da die äußere Tuberkulose in etwa $^2/_3$ aller Fälle endogenen Ursprungs ist, so kann ihre Heilung nur von einem Verfahren erwartet werden, das sich auf ihrer Pathogenese aufbaut. Hier haben die Tuberkuline keineswegs den Erwartungen entsprochen und bisher versagten in diesem Sinne auch alle chemischen Mittel. Wirkten sie örtlich elektiv, so war ihre organotrope Eigenschaft so stark, daß sie vom Blute her gar nicht angewandt werden konnten und alle Mittel, die von der Blutbahn her

den tuberkulösen Prozeß beeinflussen sollten, versagten bei örtlicher Applikation.

Gehen wir nun zur Beantwortung der Frage, inwieweit die Lecutyl-Methode unseren eben aufgestellten Anforderungen entspricht.

Die Unschädlichkeit des Kupfers dürfte auf Grund der in der Literatur niedergelegten Erfahrungen am Tiere und am Menschen erwiesen sein, wenn die Dosen, wie sie bei Menschen zur Anwendung gelangen, unter der Schwelle der Giftwirkung bleiben. In eingehender Weise hat neuerdings Professor Meissen diese Frage besprochen, und es dürfte genügen, auf diese erschöpfende Arbeit hinzuweisen. Trotzdem möchten wir nicht unterlassen, zu erwähnen, daß die bisherigen Erfahrungen an mehr als 150 Kranken mit äußerer Tuberkulose unser Vertrauen zur Unschädlichkeit des Kupfers gestärkt haben. Eine objektiv nachweisbare Nephritis, die noch am ehesten zu befürchten gewesen wäre, ist niemals aufgetreten. Es ist zu betonen, wie gut der menschliche Organismus kleine Dosen, auch wenn sie ununterbrochen lange Zeit ihm einverleibt werden, verträgt. Schädliche Nebenwirkungen könnten durch Eiweißgerinnungen entstehen, wie sie auch vom Quecksilber zu gewärtigen sind. Diese könnten Widerstandsreaktionen in den Exkretionsorganen auslösen, wie beim Quecksilber Stomatitis, Nephritis, Enteritis, so beim Kupfer, das am wahrscheinlichsten eine Speicherung in der Leber erfährt, Hepatitis und nächstdem Nephritis. Diese Erscheinungen waren bei den Dosen, wie sie bisher beim Menschen zur Anwendung gelangten, nicht zu beobachten. Vom Magendarmkanal haben wir hie und da Reaktionen gesehen, Aufstoßen und in seltenen Fällen Brechreiz. Der Magen wehrt sich selbst gegen die Eiweißfällung und mahnt dann zu einer Unterbrechung der Kur. Man hat, namentlich bei intravenöser Behandlung, eher akute als chronische Vergiftungen zu befürchten.

Zu einer schmerzlosen Methode ließ sich das Lecutylverfahren bisher noch nicht ausgestalten. Die Ätzwirkung bei örtlicher Behandlung konnte freilich durch den Zusatz von Zykloform herabgesetzt werden. Sie läßt sich weiter dadurch lindern, daß man auf die zerstörten Infiltrate



vor der Salbenapplikation reines Zykloform aufstreut. Bei sehr empfindlichen Kranken empfiehlt es sich, in den ersten Nächton Morphium zu geben. Denn die elektive Zerstörung nimmt nur einige Tage in Anspruch. Bei widerstandsfähigen Kranken ist es ratsam, die örtliche Kur nicht zu früh abzubrechen, weil man dann bessere Dauerresultate erzielt. Bei empfindlicheren Kranken muß man individualisieren und, wie es in früheren Arbeiten geschildert worden ist, schrittweise unter Benutzung indifferenter, die Vernarbung der freigelegten Herde herbeiführender Salben die Behandlung durchführen. So wird die Schmerzhaftigkeit der Kuren durch die schnelle Wirkung des Lecutyls ausgeglichen. Die Erfahrung lehrt, daß die Kranken die Kuren in dieser Form bereitwilliger wieder aufnehmen. Sowohl subkutane wie intramuskuläre Einspritzungen können empfindliche Infiltrate verursachen. Besonders bei den anfangs gebrauchten Kupferverbindungen traten bei subkutaner Einverleibung nicht selten auch Nekrosen auf, welche nur langsam wieder verheilten. Bisher ist es noch nicht gelungen, eine Kupferverbindung zu finden, welche schmerzlose subkutane und intramuskuläre Injektionen durchzuführen gestattet. Ganz anders liegen die Verhältnisse schon heute für die intravenösen. Bei einwandfreier Technik, d. h. wenn es gelingt, den Austritt der Kupfersalze unter die Haut zu verhüten, sind diese Injektionen völlig schmerzlos. Es scheint daher nur eine Frage weiterer Verbesserung der Präparate und tieferer Erfahrung beim Menschen zu sein, auf diesem Wege das Metall in genügender Menge an die kranken Herde zu bringen. Die Lösung H, die wir jetzt ausschließlich verwenden, scheint bei intravenöser Einverleibung in allmählich steigenden Dosen bessere Resultate ohne schwerere Reaktionen zu versprechen. H ist Diamidoglycocollkupfer.

Die bisherigen Erfahrungen am Menschen haben uns nun gelehrt, daß man auch auf einem milden Wege wenigstens soviel Kupfer dem Organismus einverleiben kann, daß man tatsächlich von einer, wenn auch langsamen, chemotherapeutischen Beeinflussung der Tuberkulose (eine Heilung der äußeren Tuberkulose war, wie stets betont wurde,



auf diesem Wege bisher allein nicht zu erreichen) reden darf, nämlich durch Resorption der Kupferverbindungen von der Haut und der Schleimhaut des Magendarmkanales aus. Die Versuche mit Schmierkuren an Meerschweinchen haben feststellen lassen, daß eine starke Resorption des Kupfers durch die Haut beim Tiere erfolgt. Der von Marquordt[1]) beobachtete Fall von Echinokokkus der Lunge hat bewiesen, daß auch beim Menschen auf dem doppelten Wege der Zufuhr von der Haut und vom Intestinaltraktus aus größere Kupfermengen in den kranken Organen abgelagert werden. Die Erfahrungen an Kranken mit äußerer Tuberkulose, die sich mit denen zahlreicher anderer nachprüfender Autoren decken, haben uns gezeigt, daß in der Tat auf diesem Wege die verschiedensten Formen der äußeren Tuberkulose, sowohl die der Haut wie der chirurgischen, wenn auch langsam, günstig beeinflußt werden können. Da diese Methodik der doppelten Zufuhr bei jedem Kranken selbst bei ambulanter Behandlung durchgeführt werden kann, so darf man sie wohl zur allgemeinen Einführung empfehlen. Nebenher können noch ein- bis zweimal wöchentlich intravenöse Injektionen gegeben werden (die Lösung H enthält 0·01 reines Cu im *ccm*, man kann von ihr $^1/_2$—5 *ccm* ein- bis zweimal wöchentlich, steigend von $^1/_2$ zu $^1/_2$ *ccm*, langsam einspritzen, bei Kindern die halben Dosen). Im allgemeinen ist 1 *mg* Cu pro Kilo Körpergewicht als unschädliche Dosis zu bezeichnen. Bei kombinierter allgemeiner Behandlung gebe man intravenös nur kleine Dosen, um kumulative Wirkungen zu vermeiden. Intramuskular injiziere man $^1/_2$—1 *ccm*.

Als weiteres Erfordernis war die Bedingung aufgestellt worden, daß die Behandlung der äußeren Tuberkulose, soweit sie eine örtliche ist, elektiv das kranke Gewebe zerstöre. Am nächsten liegt hier der Vergleich mit der Pyrogallussäure. Aber während das Pyrogallol das tuberkulöse Gewebe in toto zerstört, hebt das Lecutyl mehr die lupösen Infiltrate aus dem Herde heraus. Sie fallen siebförmig aus. Durch die Abtötung

[1]) A. Strauß, Kupferbehandlung der Tuberkulose und Chemotherapie. (Zeitschrift für Chemotherapie. 1914.)

der Tuberkelbazillen wird die Heilung angebahnt. Denn die Reaktion, die das Kupfer auslöst, geht über eine elektive Ätzwirkung hinaus. Sie ist auch eine spezifische, eine resorbierende, durch die große Affinität des Kupfers zu den Tuberkelbazillen bedingte. Schon in den ersten drei Tagen nach Applikation einer Lecutylsalbe entwickelt sich eine typische mit Rötung, Schwellung und Exsudation einhergehende und zur Zerstörung der Infiltrate führende Reaktion, die von differentialdiagnostischem Werte ist. Diese Reaktion tritt nur bei tuberkulösem Gewebe auf. Die einzige Hautaffektion, die außerdem bisher durch elektive Ätzwirkung des Kupfers beeinflußt werden konnte, ist das Epitheliom. Auch parasitäre Dermatosen reagieren auf Lecutyl. Aber hier entfällt, soweit man das bisher beurteilen kann, das spezifische Element, das der Reaktion bei der Tuberkulose ihren Charakter verleiht.

Es mag auf der ätiotropen Wirkung des Kupfers beruhen, daß die Narbenbildung eine so vorzügliche ist. In ihrem kosmetischen Effekt steht sie darin der Finsenbehandlung kaum nach. Die Narben sind glatt und weich und haben bisher niemals die Neigung zu keloider Entartung gezeigt. Die oft und lange zurückbleibenden hyperämischen und seborrhoischen Zustände darf man nicht mehr als tuberkulöse Prozesse auffassen, wenn die spezifische Reaktion auf Lecutylsalbe ausbleibt. Es scheint, als ob im differentialdiagnostischen Sinne diese Prüfung oft von höherem Werte ist, als die bisher geübte Diaskopie und auch zuverlässiger wie die Tuberkulin-Reaktion, und wenn man Zweifel hegt, ob ein Pigmentfleck, der rein klinisch sich von dem durchscheinenden bräunlichen Infiltrat des Lupusknötchens nicht unterscheiden läßt, oder ein mehr oder weniger umschriebener erythematöser bzw. schuppender Fleck noch Lupusgewebe darstellt, so empfiehlt es sich, diese Frage durch die örtliche Anwendung der Lecutylsalbe zu entscheiden. Eine mikroskopische Untersuchung exzidierter Stücke läßt sich bei ambulanter Behandlung schwer durchführen.

Nun zu der wichtigen Frage, inwieweit die Lecutylmethode den Forderungen der Chemotherapie gerecht wird. Hier muß zunächst klar betont

werden, daß trotz vieler guter Erfolge, die durch Injektionskuren bei Lungentuberkulose erzielt worden sind, ein gleichmäßig sicherer Einfluß auf die innere Tuberkulose bisher nicht konstatiert werden konnte. Die Ursache dafür liegt zweifelsohne in erster Linie darin, daß wir bisher kein Kupferpräparat besitzen, welches in einem richtigen bakteriotropen und organotropen Verhältnis steht. Die bisher geprüften Verbindungen brachten nach dem langen Wege durch die Blutbahn keine genügenden Kupfermengen an die entfernten und oft so schlecht mit Gefäßen versorgten Herde der äußeren Tuberkulose, so daß eine genügende Verankerung mit den hier lagernden Tuberkelbazillen zu erwarten wäre. Um das zu verstehen, muß man sich vergegenwärtigen, wie abgeschlossen oft die tuberkulösen Herde von der Blutbahn sind. Das umschriebene Lupusknötchen z. B. stellt ein Gebilde dar, das, aus geschichteten Riesenzellen bestehend, gefäßlos von der Umgebung isoliert ist und in seinem innersten Kern in der Regel nur spärliche Tuberkelbazillen beherbergt. Es leuchtet ohne weiteres ein, wie schwierig es ist, von der Blutbahn aus in ein solches Gebilde ein Metall wie das Kupfer zu bringen, auch wenn es eine so ausgesprochene Affinität zu den Tuberkelbazillen besitzt, und andererseits, wie notwendig es ist, für die äußeren Prozesse das gleiche Mittel zur direkten Anwendung nutzbar machen zu können. Hier scheint uns gerade beim Kupfer eine ganz besonders glückliche Vereinigung von Eigenschaften vorzuliegen. Das Kupfer beeinflußt die Tuberkulose chemotherapeutisch, sowohl vom Blute her als auch bei örtlicher Verwendung. Örtlich wirkt es nicht nur elektiv ätzend, sondern auch ätiotrop. Durch die Ätzwirkung wird dem Kupfer die Bahn geebnet, ohne den großen Umweg durch die Blutbahn direkt an die auch in den tieferen Schichten der Haut lagernden Tuberkelbazillen zu gelangen. So vermag es ohne Ablenkung von anderen Zellgruppen eine schnelle und energische Sättigung der kranken Herde herbeizuführen. Es erscheint demnach das Lecutyl als das erste Mittel, welches durch diese kombinierten Eigenschaften für die Behandlung der äußeren Tuberkulose in jeglicher Form zu einem abgeschlossenen, für die allge-

meine Praxis brauchbaren ätiologischen Heilverfahen sich erhebt. Es schafft uns eine allgemeine und örtliche Kupferchemotherapie der Tuberkulose. Wenn wir in diesem Sinne das Kupfer mit dem Salvarsan vergleichen, so ergibt sich bisher die Tatsache, daß das Salvarsan rein chemotherapeutisch seinen Zwecken weit mehr genügt, als das Kupfer, daß aber der Ausfall an chemotherapeutischer Wirkung beim Kupfer vom Blute her auf den äußeren Prozeß durch die elektiv-spezifische örtliche Wirkung des Mittels ausgeglichen wird. Wenn das Salvarsan nicht eine so ausgesprochene allgemein-chemotherapeutische Wirkung besäße, so würden mit diesem Präparate bei rein örtlicher Verwendung tiefere syphilitische Prozesse wohl kaum zur Heilung gebracht werden können, weil eben die elektive Ätzwirkung fehlt. Versagt doch auch das Salvarsan im Reagenzglase, während das Kupfer hier seine starke spezifische Wirkung entfaltet. Aus dieser doppelten und glücklichen Eigenschaft des Kupfers ergibt sich die logische Notwendigkeit, bei jeder Form der äußeren Tuberkulose neben der Allgemeinbehandlung die örtliche, auch diejenige der chirurgischen Ausgangsherde, der Nase etc. nicht außer acht zu lassen, ja sie heute noch in den Vordergrund unseres therapeutischen Handelns zu stellen. Unser Ziel muß es freilich sein, durch intravenöse oder intramuskuläre Behandlung die örtliche in die zweite Linie zu drängen.

Und nun noch zur Beantwortung der Frage, ob nach der Lecutylbehandlung Rezidive vorkommen. Sie ist dahin zu bejahen, daß Rückfälle bei ihr auftreten, solange nicht, bei ektogenem Ursprung des Leidens, der letzte Tuberkelbazillus in der Haut abgetötet ist und so lange nicht, bei endogener Natur, auch der Ausgangsherd, sei es chirurgische, Schleimhaut-, Lungen- usw. Tuberkulose bzw. der tuberkulöse Organismus (hämatogene, lymphogene Tuberkulose) geheilt ist. Bei der langsamen chemotherapeutischen Kraft des Kupfers durch Resorption von der Haut und vom Magen aus und dem hartnäckigen chronischen Verlauf der Tuberkulose kann diese absolute, rückfallfreie Heilung erst nach einer langen inneren Behandlung erwartet werden. Bei tiefen, alten, geschlossenen Infiltraten



des Lupus gelingt es in der Regel auch mit den ersten örtlichen Kuren nicht, gleich alle in den tiefsten Schichten sitzenden und die besonders aktiven Tuberkelbazillen an den Rändern der Herde zu vernichten. Zweifellos sind auch nicht alle Tuberkulösen gegen das Kupfer in gleicher Weise empfindlich und auch eine gewisse Kupferfestigkeit mag eine Rolle spielen. Denn es ist auffallend, daß Fälle gleicher Art bei verschiedenen Individuen bald schneller, bald langsamer geheilt werden. Sicher ist auch die Technik und Methodik von großer Bedeutung, wie sie eingehend in der „Strahlentherapie" geschildert wurde. Diese Momente darf man nicht verkennen, wenn die Dauererfolge nicht sofort den Erwartungen entsprechen. Meine umfangreichen Erfahrungen (Strauß) haben mich gelehrt, daß Rezidive nicht zu vermeiden sind, wenn nicht restlos alle, auch die tiefsten Infiltrate, verschwunden sind. Prinzipiell empfiehlt es sich, sich mit einer örtlichen Kur in der Regel nicht zu begnügen und den Kranken schon im Beginn der Behandlung zu erklären, daß die Kuren eventuell mehrfach zu wiederholen sind und daß sie sich einer mehrjährigen Beobachtung zu unterziehen hätten. Es gehört also auch zur Lecutylbehandlung, wenn sie bei alten und ausgedehnten Fällen zur restlosen Heilung führen soll, große Ausdauer und Geduld. Dann aber gelingt es mit dieser Methode, nicht nur vorübergehende Erfolge zu erzielen, sondern auch dauernde Heilungen. Wenigstens bin ich, soweit meine bisherigen Beobachtungen, die sich erst auf einen Zeitraum von mehr als zweieinhalb Jahren erstrecken, reichen, in der Lage, über bisher rezidivfrei verlaufene Fälle zu verfügen, die bis dahin aller Behandlung getrotzt hatten. Je weiter unsere Beobachtungen zurückreichen, um so mehr überzeugen wir uns von der Tatsache, daß gründlich und genügend lange behandelte Fälle bis jetzt ohne Rückfälle blieben.

Schon wiederholt ist betont worden, von wie hohem Werte die Vereinigung der Lecutylbehandlung sowohl bei der äußeren wie bei der inneren Tuberkulose mit anderen Methoden, namentlich mit allen hygienischen Heilfaktoren ist. Wir wissen, von welcher Bedeutung insbesondere die Sonnen-

behandlung für die Tuberkulose geworden ist. Aber auch hier tritt einer allgemeinen Durchführung dieser segensreichen Behandlung die Schwierigkeit entgegen, daß sie im Gebirge und an der See nur verhältnismäßig wenigen Kranken zugängig gemacht werden kann, am seltensten den Lupösen. Denn gerade diese stammen aus den ärmsten Bevölkerungsklassen. Nun scheint aber für die Sonnenbehandlung, für das natürliche Licht, das leider nicht überall und immer über den Menschen leuchtet, uns ein künstlicher Ersatz in der sogenannten Höhensonne gegeben zu sein, d. h. in der Quarzlampe, die zu jeder Zeit ohne große Kosten auch dem bedürftigsten Kranken zugänglich gemacht werden kann. Wenn wir überlegen, daß das Kupfer im Blute sich mit dem Sauerstoff zu Kupferhämol verbindet (Kobert), so scheint die Kombination mit der Quarzlampe von besonderer Bedeutung zu sein. Das Licht hyperämisiert durch seine photochemische Wirkung das Gewebe und verschlechtert dadurch die Existenzbedingungen für die Bazillen. Es erhöht den Zellenstoffwechsel und damit den Sauerstoffreichtum. Es schafft also die denkbar günstigsten Bedingungen für die therapeutische Kupferwirkung im Blute und in den Geweben. Auch aus den neueren experimentellen Untersuchungen Berings (Strahlentherapie, Band III, Heft 2) geht hervor, daß die einzelnen Strahlengruppen des Lichtes die Zellenatmung anregen und zwar am stärksten die langwelligen gelben und grünen Strahlen, die schneller als die kurzwelligen blauen in den Zellenkern eindringen.

Über die bisher gewonnenen therapeutischen Ergebnisse (am Schluß dieser Arbeit bringen wir einige weitere Fälle älteren und neueren Datums) ist an anderen Stellen eingehend berichtet worden. Dort ist auch im einzelnen die Methodik des neuen Heilverfahrens geschildert worden. Da diese Erfahrungen, die sich auf die äußere Tuberkulose, vornehmlich die Hauttuberkulose, beziehen, von mehr als 30 anderen Seiten bestätigt wurden, so glauben wir die Methode als eine Bereicherung in der Behandlung der äußeren Tuberkulose bezeichnen zu dürfen. Ein abschließendes Urteil über ihren Wert wird freilich erst nach Jahren gefällt werden können. Aber sie darf schon heute sowohl zur am-

bulanten, wie zur klinischen Behandlung der Hauttuberkulose und als ein unterstützendes Heilverfahren zur Behandlung der chirurgischen Tuberkulose empfohlen werden.

Aber auch bei den therapeutischen Maßnahmen gegen die äußere Tuberkulose dürfen wir niemals vergessen, daß es das vornehmste Ziel unserer Bestrebungen sein muß, sie in ihren ersten Anfängen zu behandeln und ihre Ausbreitung durch eine rationelle Prophylaxe in den Wohnungen und Familien, durch die Aufbesserung der Lebensverhältnisse der ärmsten Bevölkerungsklassen, zu verhüten.

Auch in Verbindung mit diesen vorbeugenden Bestrebungen kann das Lecutylverfahren, das erst in seinen Grundlagen vorliegt, aber immerhin günstige Resultate gezeitigt hat, in der Behandlung der äußeren Tuberkulose und der Tuberkulose überhaupt von großem sozialen Nutzen werden. Sein weiterer Ausbau sei die dankbare Aufgabe der Dermatologen und Chirurgen.

Fall I. Lupus exulcerans faciei. Tuberkulom und Lupus der inneren Nase. (Siehe Fig. 1 und 2.) F. K., 12 Jahre alt, aus gesunder Familie, Lupus seit 6 Jahren. Beginn auf der Nasenschleimhaut. Von hier ging der Prozeß auf die äußere Nase und die linke Wange über. Der Knabe befand sich seit 2 Jahren in meiner Behandlung. Zunächst war Pyrogallussalbe in mehrfachen Kuren verwandt worden. Seit $1^1/_2$ Jahren war er in Zwischenräumen von einigen Monaten mit der Quarzlampe jedesmal ein bis zwei Monate lang bestrahlt worden. 1911 waren auch einmal die äußeren Herde von mir mit Kohlensäureschnee vereist worden. Es kam zu fortwährenden Rezidiven. Die neue Behandlung setzte am 11./VIII. 1911 ein. Auf der linken Backe befand sich ein größeres Infiltrat. Der rechte Nasenflügel war exulzeriert, die Nasenspitze narbig verflacht. Die Nase selbst geschwollen und im Innern hinten mit einem weißlichen, derben Tumor ausgefüllt. Nach Herrn Dr. Rappoport, Spezialarzt für Nasenkrankheiten, bestanden ferner „auf der rechten Seite am Septum zahlreiche Lupusknötchen, die in der Gegend des Locus Kieselbachi zu einem linsengroßen Ulkus zerfallen sind." (26./VIII. 1911.) Der Knabe wurde zunächst rein chemotherapeutisch behandelt, etwa $1^1/_2$ Monate lang, mit wöchentlich zweimaligen subkutanen Injektionen von je 3 *ccm* Jodmethylenblau (2:1000). Am 5./X. 1911 war der ulzeröse Prozeß an der äußeren Nase vernarbt. Auch das Infiltrat auf der linken Backe war bis auf einen kleinen Rest in Atrophie übergegangen. Am 14. Okt. berichtete Dr. Rappoport: „Knötchen verschwunden, Ulzeration gereinigt, mit frischen Granulationen bedeckt". Eine örtliche Behandlung hatte bis dahin nicht stattgefunden. Die Behandlung wurde jetzt nur noch innerlich mit Kupfer fortgesetzt, später auch mit Inunktionen. Vom 8./XII. bis

19/XII. litt der Knabe an Erysipel. Patient entzog sich dann mehrere Monate der Beobachtung und Behandlung. Am 21./IV. 1912 stellte er sich wieder vor. Das Lupusinfiltrat auf der linken Backe hatte sich wieder vergrößert. Unter örtlicher und allgemeiner Behandlung bildete es sich wieder zurück. Patient erschien aber nur äußerst selten, meist nur auf briefliche Aufforderung oder nach persönlichem Besuche in der Wohnung der Eltern. Die häuslichen Verhältnisse waren die denkbar traurigsten. Alle Ermahnungen, den Knaben in sorgfältigerer Behandlung und Beobachtung zu lassen, blieben erfolglos. Ich sah ihn in der Regel nur noch in Zwischenräumen von ein bis zwei Monaten, schließlich gar nicht mehr. Endlich erschien er wieder im Juli 1913 mit neuen zerstreuten Herden auf beiden Wangen und an der Nase. Da ich jetzt Gelegenheit hatte, im städtischen Krankenhause Lupus-Kranke zu behandeln, veranlaßte ich seine Aufnahme. Hier verweilte er vom 19./III.—8./IV. 1913. Herr Dr. Weißwange entfernte hier zunächst den inneren Nasentumor, der vom Septum ausgegangen war. Auch das Septum wurde bis auf einen kleinen Rest entfernt. Nach Herrn Dr. Binders (Prosektor am städt. Krankenhause) Untersuchung handelte es sich um ein lediglich aus Riesenzellen bestehendes Tuberkulom. Patient wurde nun nochmals örtlich und allgemein (Inunktionen, Pillen) auf das sorgfältigste behandelt. In der kurzen Zeit seines Aufenthaltes im Krankenhause trat eine fast völlige klinische Heilung ein. Zwei verdächtige Knötchen am Rande des Infiltrates auf der linken Backe wurden ambulant weiter behandelt. Auch sie gingen in Atrophie über. Patient hatte im ganzen 8 Kilo zugenommen. Er wurde am 27./X. 1913 in der Sitzung des Lupus-Ausschusses des deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose in Berlin vorgestellt. Bis Januar 1914 ist er klinisch frei von Lupus, er bleibt aber in weiterer Behandlung mit Inunktionen und Pillen.[1])

Fall II. Lupus nasi. Phthisis. (Siehe Fig. 3 und 4.) R. L., 23 Jahre alt, aus gesunder Familie, Lupus der Nasenspitze seit 17 Jahren. Die Nasenspitze ist mit zahlreichen knötchenförmigen Infiltraten bedeckt; in ihrer Umgebung Narben. Sie ist früher galvanokaustisch, ferner mit Röntgenstrahlen und von mir längere Monate mit der Quarzlampe behandelt worden. Auch die rechte Lunge ist erkrankt; links oben Bronchialatmen und Rasselgeräusche. Die Kupferbehandlung setzte am 1./X. 1911 ein. Zunächst subkutane und intramuskuläre Injektionen. Es zeigten sich keine Reaktionen. Dann örtliche Behandlung und im weiteren Verlaufe der Behandlung mehrfache Inunktionskuren mit gleichzeitiger innerer Behandlung. Nach 2 Monaten waren die lupösen In-

[1]) Anmerkung bei der Korrektur. Patient hat die Behandlung abermals unterbrochen. Er stellte sich am 18./IV. 1914 wieder vor. Ich konstatierte wieder einige Knötchen. Leider konnten die Bilder, welche den weiteren Verlauf zeigen, keine Aufnahme mehr finden. Dieser Fall zeigt die Schwierigkeit der ambulanten Behandlung.



filtrate atrophiert. Im Mai 1912 zeigten sich an der linken Seite wieder Knötchen. Ich ließ daher die örtlichen und Allgemeinkuren wieder aufnehmen. Die Knötchen verschwanden wieder. Seit Juni 1912 ist kein Rezidiv wieder aufgetreten. Patientin blieb in Beobachtung. Das kosmetische Resultat blieb ein gutes: eine glatte, weiße Narbe. Auch der Spitzenkatarrh scheint ausgeheilt zu sein. Im Okt. 1913 kein Husten, kein Auswurf mehr und keine Rasselgeräusche. Es handelte sich in diesem Falle um einen Nasenlupus endogener Natur, dessen Ausgangsherd die Lungentuberkulose war. Die blühend aussehende Patientin (Gewichtszunahme $7^1/_2$ Kilo) wurde von mir in der Sitzung des Lupus-Ausschusses des deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose am 27. Okt. 1913 vorgestellt. Die Behandlung war in diesem Falle stets eine ambulante. Im Dezember 1913 zeigte sich am linken Nasenflügel ein neues Knötchen, das nach einer örtlichen Behandlung von mehreren Tagen wieder verschwunden ist.

Fall III. Ulcus tuberculosum. Scrophuloderma. (Siehe Fig. 5 und 6.) Frau W. H., 49 Jahre alt, aus gesunder Familie. Seit 1910 Scrophuloderma unter dem linken Ohre, das exzidiert wurde. Nach kurzer Zeit bildete sich auf der linken Wange ein Geschwür, das mit Kohlensäureschnee behandelt wurde. Am 11./V. 1912 auf der linken Backe ein etwa bohnengroßes Geschwür mit unterminiertem Rande neben einer Narbe. Unter dem linken Ohre eine am Kieferrande sich hinziehende Narbe, die am oberen Ende eine sezernierende Ulzeration zeigte. Beginn der Behandlung mit Inunktionen, innerlich und örtlich am 11./V. 1912. Am 14./VI. 1912 war eine Vernarbung eingetreten, die bis in die letzte Zeit bestehen blieb. (April 1914.) Es handelte sich in diesem Falle um ein tuberkulöses Geschwür, das auf lymphogenem Wege von einer infraaurikulären Drüse aus entstanden war.

Fall IV. Lupus der rechten Wange. (Siehe Fig. 8 und 9.) G. H., $11^1/_2$ Jahre alt. In der Familie ist mehrfach Phthise vorgekommen. Der Lupus trat im 1. Lebensjahr auf. Sonst keine Tuberkulose bei dem Kinde nachweisbar. Es scheint sich um eine exogene Infektion gehandelt zu haben. Vielfache Behandlung mit Ätzsalben und Kauterisation im Laufe der Jahre nur von vorübergehendem Erfolg. Stets Rezidive. Die örtliche Kupferbehandlung führte in der Zeit vom 5./II. bis 25./II. 1913 zunächst zu völliger Atrophie der in einer Narbe auf der rechten Wange zerstreuten Knötchen. Im April 1913 zeigte sich ein neues Knötchen, das abermals behandelt wurde. Seitdem verlief der Fall rezidivfrei.

Fall V. Lupus der rechten Wange. Lungentuberkulose. (Siehe Fig. 10 und 11.) F. P., 12 Jahre alt, Lupus der rechten Wange seit dem 3. Lebensjahr. Beginn der Behandlung am 25./III. 1913. Sehr anämisches Mädchen. Doppelseitiger Spitzenkatarrh mit Dämpfung, Bronchialatmen und Rasselgeräuschen. Es handelt sich um eine von der Lungenphthise ausgegangene Infektion, also um einen endogenen Lupus. Auf der rechten Wange eine Gruppe von Knötchen. Die Infiltrate verschwanden in ca. 4 Wochen. Das Gewicht stieg von 28 auf 30 Kilo. Die



Behandlung war eine örtliche und allgemeine (Pillen und Inunktionen). Die allgemeine ist noch Monate lang fortgesetzt worden. Die Rasselgeräusche sind allmählich verschwunden. Das Allgemeinbefinden hat sich wesentlich gebessert. Der Lupus verlief bisher (Jan. 1914) rezidivfrei. Die Allgemeinbehandlung soll noch zeitweilig fortgeführt werden.

Fall VI. Scrophuloderma. (Siehe Fig. 12 und 13.) A. M., 8 Jahre alt, seit 5 Jahren Scrophuloderma an der linken Halsseite. Mehrfache hygienisch-diätetische Behandlung ohne Erfolg. Auch Röntgenbehandlung erfolglos. Beginn der Behandlung am 3./IX. 1912. Unter örtlicher und allgemeiner (Inunktionen, Pillen) Behandlung vernarbte das offene Scrophuloderma in 60 Tagen. Das Gewicht stieg von 26·5 auf 28·5 Kilo. Die allgemeine Behandlung wurde noch längere Monate fortgesetzt. Der Kranke blieb bisher ohne Rezidiv (Jan. 1914).

Fall VII. Lupus der linken Wange (siehe Fig. 14 u. 15). Frau K., 36 Jahre alt. Im allgemeinen gesunde Frau und aus gesunder Familie. Ihr Gatte ist an Phthise gestorben. Die Infektion scheint bei seiner Pflege erfolgt zu sein. Es handelte sich also um eine exogene Infektion. Der Lupus bestand seit 6 Jahren. Vor 3 Jahren wurde das Infiltrat auf der linken Wange exstirpiert. Nach einem Jahr trat ein Rückfall ein. Die örtliche Lecutylbehandlung begann am 15./XI. 1913. In etwa 3 Wochen schon vernarbte der Herd bei ambulanter Behandlung. Patientin bleibt in weiterer Beobachtung.

Fall VIII. Lupus der rechten Halsseite. (Siehe Fig. 16 und 17.) Fr. R., 31 Jahre alt. Ein Urgroßvater an Phthise gestorben. Eltern waren nicht tuberkulös. Seit dem 6. Lebensjahre Scrophulodermata. R. ist im Laufe der Jahre deswegen sechsmal operiert worden. Seit 7 Jahren an der linken Halsseite ein etwa handflächengroßes Lupusinfiltrat in strahligen, ausgedehnten Narben. Entsprechende Narben auch an der rechten Halsseite und eine große strahlenförmige Narbe auf der Brust über dem Sternum. Die Lecutylbehandlung begann am 5./XI. 1913 örtlich und allgemein (Inunktionen und Pillen). Innerhalb eines Monats verschwand das Infiltrat. Es bildete sich an seiner Stelle atrophisches Gewebe. Während dieser Zeit wurden auch einige kurze, kräftige Quarzlampenbestrahlungen vorgenommen. Seit dem 3./I. 1914 machte Patient eine nochmalige örtliche Kur durch, die nur eine schwache Reaktion auslöste. Die allgemeine Behandlung soll noch längere Monate fortgesetzt werden. Es handelt sich in diesem Fall um einen auf lymphogenem Wege entstandenen Lupus.

Fall IX. Lupusinfiltrat über dem rechten Auge. Lupus verrucosus des linken Daumens. (Siehe Fig. 18 und 19.) J. L., 45 Jahre alt. Das Lupusinfiltrat unter dem linken Auge besteht seit 1908. 1909 erkrankte auch der linke Daumen. Seit ca. 15 Jahren leidet Patient an Lungen- und Kehlkopftuberkulose. 1910, 1912 und 1913 war er jedesmal 3 Monate lang in einer Lungenheilstätte mit gutem, aber stets nur vorübergehendem Erfolg. Gewicht am 29./XI. 1913 70 Kilo. Über der ganzen Lunge rechts und links Bronchialatmen, Pfeifen, Giemen

und Rasseln. Der Lupus war 1910 erfolglos längere Zeit mit der Quarzlampe behandelt worden. Die Lecutylbehandlung war eine örtliche und allgemeine (Inunktionen und Pillen). Zugleich wurden die kranken Herde in kurzen Sitzungen (5—10 Minuten) kräftig mit der Quarzlampe mehrfach bestrahlt. Das in etwa $^1/_2$ Monat erzielte Resultat zeigt die zweite Photographie. Bis zum 27./XII. nahm das Gewicht um 2 Kilo zu. Am 22./XII. trat eine Lungenblutung auf. Patient, der ambulant behandelt wurde, behauptete trotzdem, sich seit seiner Erkrankung nie so wohl gefühlt zu haben als während der Lecutylkur. Husten und Auswurf sind geringer geworden, die Rasselgeräusche haben erheblich abgenommen. Es handelt sich hier um einen weit vorgeschrittenen Fall von Lungentuberkulose, die der Ausgangsherd des Lupus war. Die Besserung in diesem Falle ist insofern bemerkenswert, weil sie in einer Zeit beständig feuchten, winterlichen Wetters bei ambulanter Behandlung, also unter schlechten hygienischen Verhältnissen erfolgte. Von der Landesversicherungsanstalt war der Fall als aussichtslos zurückgewiesen worden. Der Besserung des objektiven Lungenbefundes und des subjektiven Befindens ist freilich, mit Rücksicht auf die kurze Behandlungs- und Beobachtungszeit, noch keine besondere Bedeutung beizumessen. Es wird der weitere Verlauf abzuwarten sein. Bei der Schwere des ganzen Falles wird man erst nach längeren Monaten darüber zu urteilen in der Lage sein, ob die allgemeine Behandlung mit Lecutyl einen wirklichen Erfolg der inneren Phthise gezeitigt hat. Die örtliche Behandlung wird zur Zeit wiederholt und die allgemeine soll noch lange Zeit fortgesetzt werden.

Literatur.

„Beiträge zur Chemotherapie der Tuberkulose“ XXIII. Heft 2. Impftuberkulose (Prof. Dr. Gräfin v. Linden, Bonn). Lungentuberkulose (Prof. E. Meissen, Essen). Äußere Tuberkulose (Dr. A. Strauß, Barmen). Als Monographie erschienen im Verlage von Curt Kabitzsch-Würzburg. Nach Vorträgen auf der internationalen Tuberkulosekonferenz und dem internationalen Tuberkulosekongreß in Rom, April 1912. — A. Strauß, Weiterer Beitrag zur Chemotherapie der äußeren Tuberkulose. (Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 50). — Derselbe, Die Kupferbehandlung der äußeren Tuberkulose. (Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 11.) — Derselbe, The Chemo-Therapy of External Tuberculosis. (The Urologic and Cutaneous Review, Januar 1913.) — Weitere Erfahrungen mit einer Chemotherapie der Tuberkulose. Naturforscher- und Ärzteversammlung in Münster (innere Abt.) September 1913. Verhandlungen S. 48—56. Impftuberkulose: Gräfin v. Linden. Lungentuberkulose: Prof. Meissen. Äußere Tuberkulose: A. Strauß. — Prof. Gräfin v. Linden, Weitere Erfahrungen mit einer Chemotherapie der Tuberkulose. (Münchner med. Wochenschr., 9. November 1912.) — A. Strauß, Die äußere Tuberkulose, spez. Hauttuberkulose und ihre Behandlung mit Lezithinkupfer (Lecutyl). Strahlentherapie Band III.,



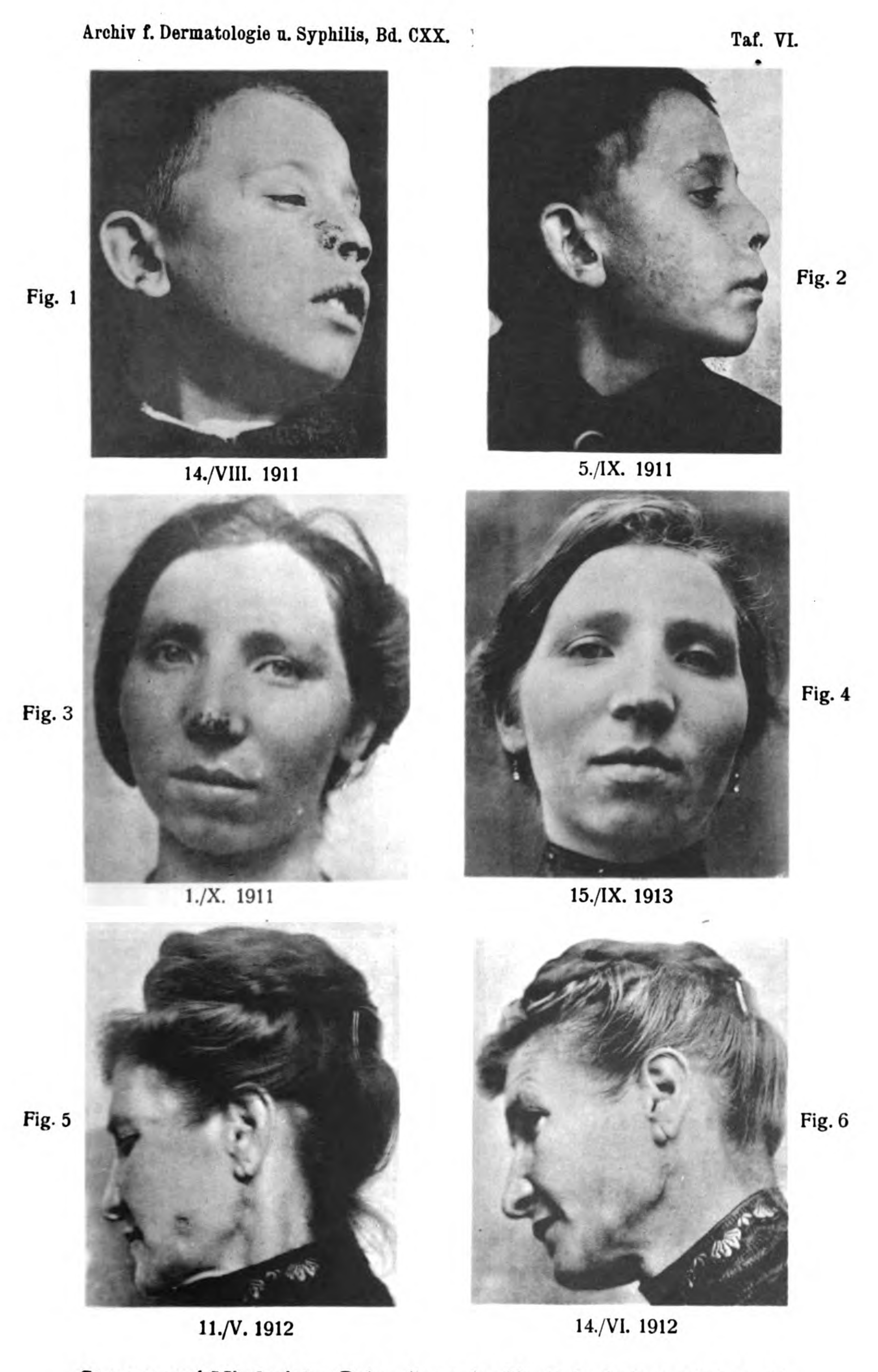


Fig. 1 — 14./VIII. 1911

Fig. 2 — 5./IX. 1911

Fig. 3 — 1./X. 1911

Fig. 4 — 15./IX. 1913

Fig. 5 — 11./V. 1912

Fig. 6 — 14./VI. 1912

Strauss und Miedreich: Behandlung der Hauttuberkulose mit Lecutyl.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien

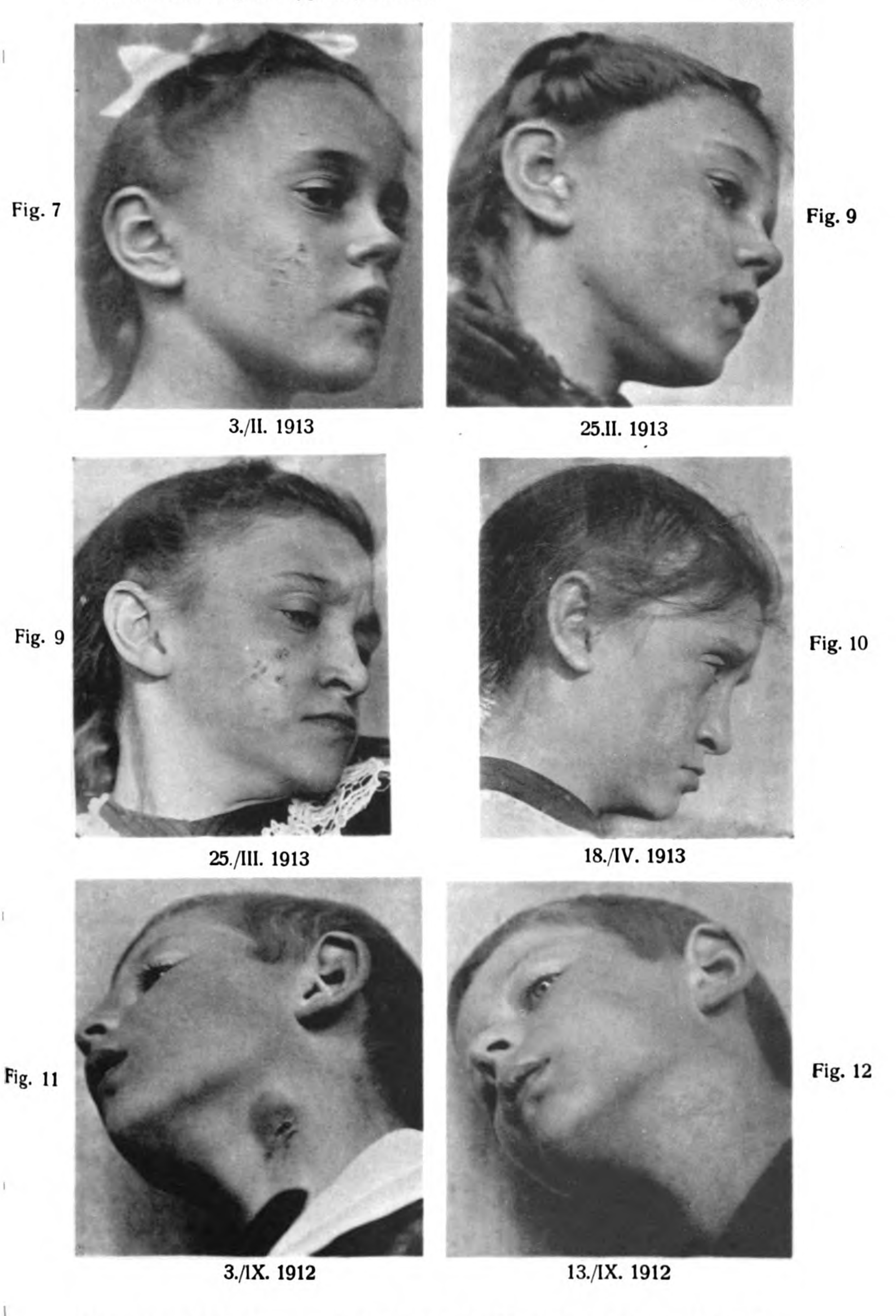


Fig. 7 — 3./II. 1913

Fig. 9 — 25.II. 1913

Fig. 9 — 25./III. 1913

Fig. 10 — 18./IV. 1913

Fig. 11 — 3./IX. 1912

Fig. 12 — 13./IX. 1912

Strauss und **Miedreich**: Behandlung der Hauttuberkulose mit **Lecutyl.**

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

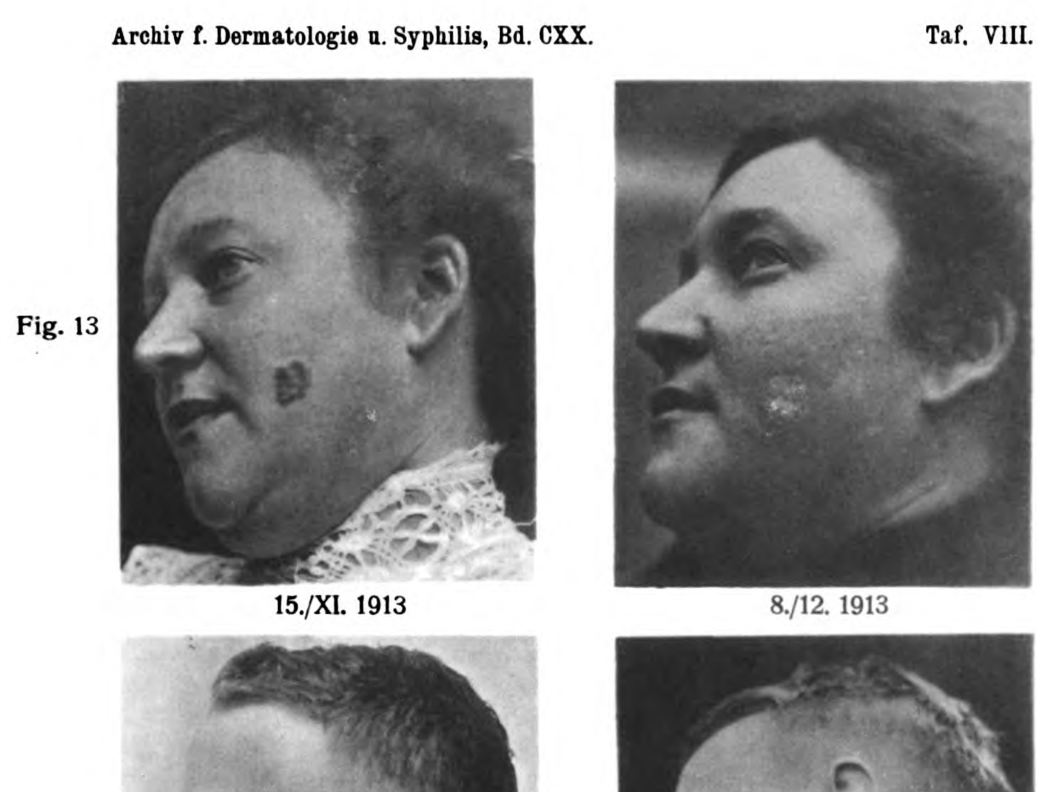


Fig. 13 — 15./XI. 1913

Fig. 14 — 8./12. 1913

Fig. 15 — 5./X. 1913

Fig. 16 — 5./XI. 1913

Fig. 17 — 29./XI. 1913

Fig. 18 — 15./XII. 1913

Strauss und Miedreich: Behandlung der Hauttuberkulose mit Lecutyl.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Heft 2.) — Referate über die Kupferbehandlung der Tuberkulose in der 4. Lupusausschußsitzung des deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose. (Deutsche medizinische Wochenschrift 1913. Nr. 50.) Von Generaloberarzt Dr. Marsch. Verhandlungen, red. von Prof. Nietner.) — A. Strauß, Weiterer Beitrag zur Lecutylbehandlung der Haut- und chirurgischen Tuberkulose. (Med. Klinik 1914. Nr. 2.) — Dr. H. Bodmer, Die Chemotherapie der Lungentuberkulose, spez. das Finklersche Heilverfahren. (Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 32.) — Dr. K. Lautsch, Aus der Lungenheilstätte des vaterländischen Frauenvereins in Graudenz. Naturforscherversammlung in Münster. Verhandlungen S. 56. — Dr. E. A. Oppenheim, Aus der Heilstätte Hohenlychen. (Verhandlungen der 4. Sitzung des Lupusausschusses S. 79.) Erfahrungen bei äußerer Tuberkulose. — H. Eggers, Erfahrungen mit der Kupferbehandlung bei innerer und äußerer Tuberkulose. (Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. XXIX.) — Dr. J. Sellei, Behandlung des Lupus mit Kupferpräparaten. Aus der 1. dermatologischen Abteilung des Instituts der Königl. ungarischen Staatseisenbahn. (Budapesti Orvosi Ujság 1913. Nr. 52.) — Dr. V. Mentberger, Beitrag zur Gold- und Kupferbehandlung des Lupus vulgaris. (Dermat. Wochenschrift 1914. Nr. 6.) Aus der Straßburger Hautklinik. — Prof. Dr. Meissen, Zur Chemotherapie der Tuberkulose: Die Toxizität des Kupfers. (Zeitschrift für Tuberkulose. Bd. XXI. Heft 5.) — G. Norman, Meachen, Kupferbehandlung der Hauttuberkulose. (Brit. med. Journal. 18. Oktober 1913.)

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. VI—VIII ist dem Texte zu entnehmen.

Eingelaufen am 24. Dezember 1913.



Aus der deutschen dermatologischen Klinik in Prag.

Kultur erwachsener Haut auf festem Nährboden.

Von **K. Kreibich.**

(Hiezu Taf. IX.)

Als Hadda am 15. Dezember 1911 in der medizinischen Sektion der schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur in Breslau seine Kulturen lebender Körperzellen aus embryonalem Gewebe (vorwiegend Haut und Milz) demonstrierte, wurde von R. Pfeiffer die Neubildung von Zellen nicht als vollkommen erwiesen und die Deutung als möglich angesehen daß die strahlenförmigen Auswüchse der Organstücke einfach durch ausgewanderte bewegliche Organzellen hervorgebracht wurden. Prausnitz und Behne kommen nach ihren Versuchen am erwachsenen Gewebe zu folgendem Schluß: „Die Möglichkeit eines Wachstums von Zellen soll nicht geleugnet werden. Nur soviel sei betont, daß wir bisher nach unseren Befunden an erwachsenen Organen den strikten Beweis für die Richtigkeit der Carrelschen Angaben über ein echtes Zellenwachstum nicht als erbracht ansehen". Sie sahen regelmäßig am Rand der Gewebsstücke, gleichgültig, ob es sich um Milz oder Niere, um Netz oder Hoden handelt, spindel-, stern- oder spießförmige Zellen mit langen Ausläufern und mittelgroßem bläschenförmigen Kern auftreten. Sie sind geneigt, dieselben für amöboide Bindegewebszellen zu halten. Sie stützen sich dabei auf das Fehlen von Mitosen und auf die frühzeitige lipoide Degeneration der Zellen. Fast gleichzeitig veröffentlicht Dilger die Resultate seiner Nachprüfung und kommt bezüglich des erwachsenen Gewebes zu einer vollständigen Negation des Wachstums. Sein Einwand ist der gleiche, wobei er auf die negativen Kulturversuche Haddas an erwachsener Haut, Gelenkknorpel, 6 Mammakarzinomen und zwei Riesenzellensarkomen verweist. Seine Arbeit schließt mit der Ablehnung der



Experimente von Carrel und Burrow. Im Gegensatz hiezu gelang es Paul Albrecht und G. Joannovics meist bei gezüchteten Adenokarzinomen „eine partielle Überkleidung der Oberfläche derselben mit Epithelien zu beobachten. Diese allerdings verändert aussehenden Epithelien stehen im Zusammenhang mit den Drüsenschläuchen und auch mit den Karzinomnestern und gehen von ihnen aus. Da diese oberflächliche Epithelüberkleidung durch eine aktive Wanderung der Karzinomzellen allein nicht vollständig erklärt werden kann, so dürfte sie wohl allem Anschein nach auf Vermehrung der Karzinomzellen in vitro zurückzuführen sein. Den sicheren Beweis hiefür, nämlich das Vorhandensein von Mitosen in diesen Zellen, blieben uns allerdings unsere Präparate schuldig. Doch fällt dieser Mangel nicht allzusehr ins Gewicht, da nach den übereinstimmenden Angaben der meisten Forscher auf dem Gebiete der Gewebskultur in vitro Kernteilungsfiguren überhaupt nur außerordentlich spärlich anzutreffen sind". Bei der Art wie Dilger die Befunde Carrels bezüglich der Thyreoidea zitiert, und die epithelialen Zellen an der Peripherie von Nierengewebe als Zellen beschreibt, welche ihrem ganzen Aussehen nach wie lockere oder gelockerte Zwischengewebs- und Wanderzellen aussahen, wo epitheliale Zellen auftraten, waren sie durch Verschleppung bei der Praeparation dahin gekommen" — vermuten wir, daß auch diese Befunde Dilger nicht in seinem Schlußsatze wankend gemacht hätten: „Nach dem bisherigen müssen wir also entschieden ablehnen, daß bei den Kulturen von erwachsenen Warmblüterorganteilchen ein wirkliches Wachstum eintritt im Sinne einer organischen Formation".

War nun durch die bisher angewandte Methode der Beweis für das Wachstum erwachsenen Gewebes nicht voll zu erbringen, so war eben eine andere Methode in Betracht zu ziehen, und, da sich für die erwachsene Haut wegen der Unmöglichkeit der Sterilisation der flüssige Nährboden so gut wie selbst ausschließt, ein Versuch mit festem Nahrboden zu unternehmen.

Technik: Auffallenderweise gelingt es in einem sehr großen Prozentsatz der Versuche durch Abreiben mit Benzin



und Einpinseln mit Jodtinktur die zu kultivierende Haut in einen Zustand zu bringen, daß sie den Nährboden oft durch 3—4—6 und vielleicht mehr Tage nicht infiziert. Von einer zwischen beide Finger geklemmten Hautfalte wird mit sterilem Messer eine Art tieferer Thierschlappen, der in der Mitte etwas mehr Kutis enthällt, abgetragen, auf die Oberfläche des Nährbodens mit der Kutisseite nach abwärts ausgebreitet und etwas angedrückt. Nach Ausschaltung der negativen Versuche, bedingt durch Infektion, durch Kondenswasser, welches das Stück umspült, durch ungünstigen Nährboden verblieben 15 Versuche, bei welchen Wachstum konstatiert wurde. Bei den negativen Versuchen zeigten sich Ablösung der Epidermis, Verlust ihrer Kernfärbbarkeit, nackte epithellose Papillen, aber keinerlei durch Quellung bedingte Vergrößerung der basalen Epithelien. Zwei Hautstücke auf einem mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Gazetupfer, 48 Stunden im Thermostaten gelassen, zeigten kein Wachstum, woraus wir schlossen, daß die Epidermis die Voraussetzungen für ihr Wachstum nicht aus dem Kutisrest allein bezieht. Als Gefäße benützten wir chemische Wägegläschen. In 3 Versuchen sahen wir Wachstum, welches als ein ungemein reichliches bezeichnet werden mußte, und wir geben zunächst diese Nahrböden an, weil von ihnen aus weitere Versuche gleichsam zu den besten Nährboden führen können. Als Hauptanteil des Nährbodens benützten wis 5 cm³ Peptonager (1·5 Agar, 1·0 Pepton, 100·0 Bouillon). In zwei Versuchen sahen wir schon auf diesen Peptonagar allein Wachstum, und es ist nicht ausgeschlossen, daß eventuell schon dieser Nährboden allein genügt. In zwei der obigen Fälle waren zu 5 cm³ Peptonagar 2 cm³ defibriniertes Vollblut zugesetzt. Im ersten Fall kam der Nährboden auf eine Stunde in den Paraffinofen (56°), im zweiten wurde er gleich nach dem Erstarren benützt. Im dritten Falle setzten wir zu 6 cm³ Peptonagar 2 cm³ Aderlaßserum zu. Auffallend ist, daß 2—3 cm³ Plasmazusatz schlechtere Resultate gab als Agar allein. Obige Blutagare waren ziemlich fest, ihre Oberfläche war trocken und blieb es auch drei Tage. Man gewinnt den Eindruck, daß der an der Oberfläche trockene Nährboden der bessere ist, deshalb ist auch durch vorheriges Abkühlen des

Agars auf 55⁰ die Bildung von Kodenswasser zu vermeiden. Wir benützten wahllos die Haut von Patienten bis zu 40 Jahren. Der Lappen wurde ohne Anästhesierung abgetragen. Kultiviert wurde im Thermostaten bei 37⁰ C. Der Nährboden soll erst vor dem Versuch in das Kultiviergefäß gegossen und nach dem Erstarren im Thermostaten vorgewärmt worden. Die Momente, die in dem einen Fall das Wachstum fördern, in dem anderen hemmen, entziehen sich in ihrer letzten Feinheit noch unserer Kenntnis, sie mögen in der Art der Hautentnahme, ob das Stück mit Blut in Berührung kam, ob es rasch genug auf den Nährboden gebracht wurde etc., oder in der Beschaffenheit des Nährbodens gelegen sein. Hier wird es wohl wieder vorwiegend auf die günstigste Mischung von Blut und Agar und auf die Beschaffenheit des Agar ankommen.

1. Versuch: 33jähriger Mann mit Sycosis barbae. Rückenhaut zart normal. Kultlviert auf Blut-Peptonagar (Nährboden allein vorher 1 Stunde im Paraffinofen), Hautstück verbleibt 3 Tage im Thermostaten. Der Nährboden bestand aus zirka 2 cm^3 Blut und zirka 5 cm^3 Agar. Die zum Vergleiche herangezogene, nicht kultivierte Haut des Patienten zeigt die normalen Werte und Maße der Rückenhaut. Das Mikrometer, eingelegt in Zeiß-Oku 4, Objekt D, gibt 5 Teilstriche zwischen den Retezapfen, 10—12 Teile mit den Retezapfen. Diese gleichen Maße besitzt die Haut noch dort, wo sie wie z. B. an dem Rand kein Wachstum aufweist, dann verbreitet sich die Epidermis rasch zu einer durchschnittlichen Breite von 35 Teilstrichen, erreicht von der Basalzelle bis zur Hornschichte gemessen auch 50 Teilstriche, im Gefrierschnitt sogar 70 bis 80 Teile. Die normale Haut zeigt 4—6 Reihen gefärbter Kerne, im Retezapfen 10, kultiviert weist sie beiläufig 20—25 Kernreihen auf, wobei allerdings die Verbreiterung zum größten Teil auf das Vorhandensein sehr großer Epithelzellen zurückzuführen ist. Dadurch macht dieser mittlere gewachsene Teil überhaupt nicht mehr den Eindruck einer normalen Haut, sondern erinnert an das Bild einer subakuten Entzündung mit hochgradiger Akanthose, Hyper- und Parakeratose. Ergibt sich schon aus obigen Zahlen, daß es sich nicht um irgendwelche Quellungserscheinungen, Massenwachstum, Schiefschnitt allein



handeln kann, so geht die echte Zellenvermehrung noch beweisend aus folgenden Momenten hervor. Während in der normalen Haut und am Rand des kultivierten Hautstückes die Retezapfen ziemlich weit auseinander liegen, liegen in der Mitte die neugebildeten Zapfen dicht aneinander nur durch schmales Bindegewebe getrennt. Die Zellen derselben haben eine bedeutende Größe mit einem großen bläschenförmigen Kern mit 1—2 Kernkörperchen (vergleiche Fig. 1 u. 2).

Diese Retezapfen neuer Formation heben nun die alte Epidermis an vielen Punkten empor, manchmal besteht zwischen beiden eine Lücke, die nach oben von den pigmentierten alten Basalzellen, nach abwärts von den neuen Retezellen begrenzt ist. Oft liegt dieser Rest des alten Retezapfens, erkennbar an seinen kleinen pigmentierten Zellen, hoch oben mitten in dem neuen Epithel, oder er findet sich ähnlich eingeschlossen in der Mitte des neuen Retezapfens. Noch deutlicher ist dies gegen den Rand zu, wo das Wachstum unregelmäßig wird, nur mehr ab und zu eine Stelle, die neue große Zellen aufweist und die alte Epidermis bei Seite drängt. Über den Retezapfen neuer Formation, die selbst schon eine bedeutende Länge und Breite besitzen, findet sich dieselbe Zellgattung noch in mehrfacher Lage, dann treten eine oder zwei Reihen von Zellen auf, deren Kernchromatin netzförmig erscheint, und im Protoplasma finden sich Körnchen mit ähnlichen färberischen Eigenschaften, darüber häuft sich dann eine Schichte, die einer kernhaltigen parakeratotischen oder kernhaltigen hyperkeratotischen Zone vergleichbar ist. Bei letzterer bleiben die Zellen groß, begrenzen sich polygonal, zeigen im Vergleich zu dem breiten Protoplasma einen relativ kleinen, vollkommen runden und intensiv färbbaren Kern, bei ersterer sind die offenbar gleichwertigen Zellen der Höhe nach abgeflacht, dicht übereinander liegend, die Kerne ebenfalls intensiv gefärbt, doch nicht mehr rund, sondern infolge beginnender Schrumpfung in ihrer Kontur zackig und gewellt. Letztere Form herrscht vor, erweckt den Eindruck der Parakeratose und macht allein oft 10—12 Zellreihen aus. Über diesen Zellen sahen wir manchmal eine blasse Zone, innerhalb welcher die Kerne keine Farbe mehr angenommen haben,



aber als glänzende Kernschatten noch zu erkennen sind, auch die polygonalen Grenzen und die interzellularen Verbindungsbrücken sind noch zu erkennen, nach abwärts begrenzt sich diese Zone nach Art abgelöster Basalzellen mit den füßchenförmigen Fortsätzen, alles bereits undeutlich gefärbt, aus etwa 5—6 Zellreihen bestehend. Es ist wahrscheinlich, daß hier die alte Epidermis vorliegt, woraus andererseits allein schon hervorgehen würde, daß die darunter gelegene Epidermis mit ihren Retezapfen, Andeutung der Körnerschicht und wirklicher oder imitierter para- und hyperkeratotischen Hornschichte eine Epidermis neuer Formation ist. Hiefür ergibt sich noch eine Tatsache: der eine Rand des Hautstückes war gegen den Nährboden zu eingerollt, die alte Epidermis war entsprechend dem eingerollten Stück abgehoben, die eingerollte Kutis selbst aber an ihrer Oberfläche von neugebildeten Epithelien überzogen, und zwar, verglichen mit der alten Epidermislänge, viel weiter als sie früher mit Epithel überzogen war, mit anderen Worten Epithel hat die Schnittfläche überzogen.

Ähnlich, aber nicht so vorgeschritten, waren die Verhältnisse in dem oben zitierten zweiten Fall (der Versuchsreihe nach X. Fall). Normale Rückenhaut, Patientin 27 Jahre alt, Nährboden 7 cm^3 Peptonagar + 2 cm^3 Menschenserum. 2 Tage Zimmertemperatur, 2 Tage Thermostat. In der Peripherie die Epidermis auf der Kutis festhaftend, zwischen die alten pigmentierten Epidermiszellen eingeschoben, die oben beschriebenen neuen Zellen mit dem großen gleichmäßig gefärbten Kern, diese Zellen in verschiedener Breite in die Epidermis hinaufreichend, über ihnen die großen polygonal begrenzten Zellen mit dem runden, intensiv gefärbten Kern. Gegen die Mitte des Stückes zu vielfach Abhebung der alten Epidermis und unter ihr immer mehr sich verbreitend die neue Epidermis, Gruppen von alten Epithelien einschließend, bestehend aus der bereits mehrfach beschriebenen Zelle, in 8—12 Reihen, nach oben überlagert von 1—10 Reihen der großen geblähten Zellen mit rundem, intensiv gefärbten Kern. Unterscheidend vom ersten Fall war, daß hier neue Retezapfen nur hie und da angedeutet waren und daß die neue Epidermis

meist flach auf der Kutis aufsaß, soweit sie sich nicht schüsselförmig unter alte Retezapfen schob und dieselben emporhob.

Auch in dem dritten Falle (Protokoll Nr. XV) lag die ebenfalls aus mehreren Zellreihen bestehende neue Epidermis mehr flach auf der Kutis, die alte Epidermis über sich emporschiebend, nur gegen den Rand zu Bildung ähnlicher Retezapfen wie im ersten Fall.

In den übrigen als positive Versuche geführten Fällen verriet sich das Wachstum immer wieder durch das Auftreten der bereits vielfach beschriebenen Zellen, nur schwankte die Anzahl der Zellreihen. Das Bild war verschieden, ob bei zu feuchtem Nährboden die alte Epidermis sich früher abhob, oder bei mehr trockenem Nährmedium vollständig oder teilweise im Zusammenhang mit der Kutis blieb. Im letzteren Fall kam es durch die neugebildeten Zellen mehr zu einer Zerklüftung der alten Epidermis, zu netzartigen Bildern oder zu einer langsameren Unterminierung der alten Retezapfen, im ersteren Falle entstanden Bilder wie sie in Figur III wiedergegeben sind. Man sieht hier die gesamte Epidermis abgehoben, die Kutis, die in anderen Präparaten dieses Falles stellenweise vollkommen nackt ist, überzieht sich zunächst mit einer Reihe von Zellen, die derartig flach gestreckt sind, daß sie einen Teil der jetzt gequollenen Kutis überziehen, welcher nach seiner Länge einer Papillenhälfte oder vielleicht einer Papille entspricht. Zum Teil schieben sich diese Zellen auch in die Tiefe, an die Stelle des ursprünglichen Retezapfens, an anderen Stellen haben sich bereits mehrere Zellreihen gebildet, und auch hier findet sich die Überhäutung der unteren Schnittfläche vom Rande her. Zellbrücken stellen an manchen Stellen die Verbindung zur alten Epidermis her. Die Zellen zeigen eine deutliche Rotfärbung ihres Protoplasmas mit Methylgrünpyronin. Diese Bilder erinnern vollkommen an die Überhäutung der Kutis unter Pemphigusblasen und an die Überhäutung abgeschnittener Froschlarvenschwänze in verdünnter Ringerlösung, wie sie vor kurzem Oppel beschrieben hat. (Anatomischer Anzeiger, Band 45, Nr. 7.) Sowie unter der subepithelialen Pemphigusblase, bildet sich aus vereinzelten zurückgebliebenen Epithelzellen eine neue Epidermis, indem sich diese Zellen enorm in die Länge strecken und so



die nackte Kutis bedecken, ähnlich wie der Froschlarvenschwanz sich von den Seiten her mit Oberflächenepithel überzieht. Sowie hier fanden sich auch in unseren Fällen keine Karyokinesen, doch vielfach Kern- und Zellbilder die eines detaillierteren Studiums bedürfen, um auch in diesem wichtigsten Punkte die Frage, ob echte Zellvermehrung vorliegt, endgültig zu entscheiden. Im Wesen gleichen obige Kulturversuche einem Wundheilungsvorgang in vitro mit zum Teil weit über normale anatomische Verhältnisse hinausgehendem Effekt.

Der eingangs erwähnte Vergleich mit einer entzündlichen Parakeratose wird verstärkt durch einen bedeutenden Zellreichtum in der Kutis, der besonders im Papillarkörper und um die Gefäße ein hochgradiger ist. Die Frage, ob auch Kutiselemente gewuchert sind, möchten wir heute nur mit großer Wahrscheinlichkeit bejahen. Bislang sind wir nämlich bezüglich des Kutisinfiltrates auf den subjektiven Eindruck und auf den Vergleich mit der gleichen unbeeinflußten Haut angewiesen. Trotz des oft wechselnden Gehaltes der normalen Haut an Kutiszellen, sprachen die Kulturpräparate für eine echte Vermehrung; auch der Umstand, daß anscheinend in jenen Versuchen, die eine reiche Epithelproliferation aufwiesen, auch die Kutiszellen reicher waren, und daß anscheinend vom Rand gegen die Mitte zu mit der Epithelproliferation auch die Kutiszellen an Menge zunahmen, sprachen für echtes Wachstum. Nun darf allerdings folgendes nicht vergessen werden: Pigmentzellen, die in der normalen Hant klein sind, sind im kultivierten Präparat groß, ballonartig und zeigen nach Extraktion von Lipoiden, die im Gefrierschnitt die Zelle erfüllen, im Paraffinschnitt ein wabiges Protoplasma, auch die Mastzellen sind groß und auf die runde Form zurückgekehrt bei vollkommener Erhaltung ihrer Granula. Indem nun auch die fixen Bindegewebszellen sich mit Lipoiden füllen, sich vergrößern und dadurch die Fasern verdrängen, ergibt sich daraus schon anscheinend ein Plus an Zellen; ähnliches gilt von der Quellung der Zellen um die Gefäße. Berücksichtigt man aber alle diese Möglichkeiten, so verbleiben doch Zellen, welche wir, wie oben erwähnt, aller Wahrscheinlichkeit als gewucherte

ansehen. Ihrer Art nach sind es einmal die fixen Bindegewebszellen im Papillarbereich, unter dem neuen Epithel und die Zellen in den perivaskularen Räumen. Hier findet man manchmal mehr Zellen als anscheinend normal ist, und es könnte als Symptom der Wucherung gedeutet werden, daß sich hier Zellen mit zwei oder zahlreichen kleinen, intensiv gefärbten Kernen, vom Typus runder Zellen finden, daneben finden sich ballonartige runde Zellen mit wabigem Protoplasma oder solche mit ausgezogenem netzförmigen Protoplasma oder länglich spindelförmige mit dunkel gefärbtem Kern, auch die Kerne des Kapillarrohres selbst schienen in manchen Fällen vergrößert und von ähnlicher Beschaffenheit wie die Kerne des neuen Epithels. Daraus ergibt sich um die Gefäße ein Zellkomplex, dessen einzelne Zellen in ihrer Provenienz nicht genau verfolgt werden können und deren Hervorgehen aus Wucherung zwar, wie erwähnt, wahrscheinlich ist, aber doch erst dann mit Bestimmtheit wird behauptet werden können, wenn speziell auf die Kutiszelle gerichtete Versuche werden striktere Beweise an die Hand geben.

Literatur.

Hadda, R. Pfeiffer, Prausnitz und Behne, zitiert nach dem Sitzungsbericht der medizinischen Sektion der schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur in Breslau. — Berliner klinische Wochenschrift, 1912, Seite 281. — Dilger. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie Bd. CXX. Seite 243. — Paul Albrecht und G. Joannovics. Wiener klinische Wochenschrift, 1913, Nr. 20. — Oppel. Anatomischer Anzeiger, 1913, Bd. VL.

Die Erklärung der Abbildung auf Taf. IX ist dem Texte zu entnehmen.

Eingelaufen am 25. Dezember 1913.

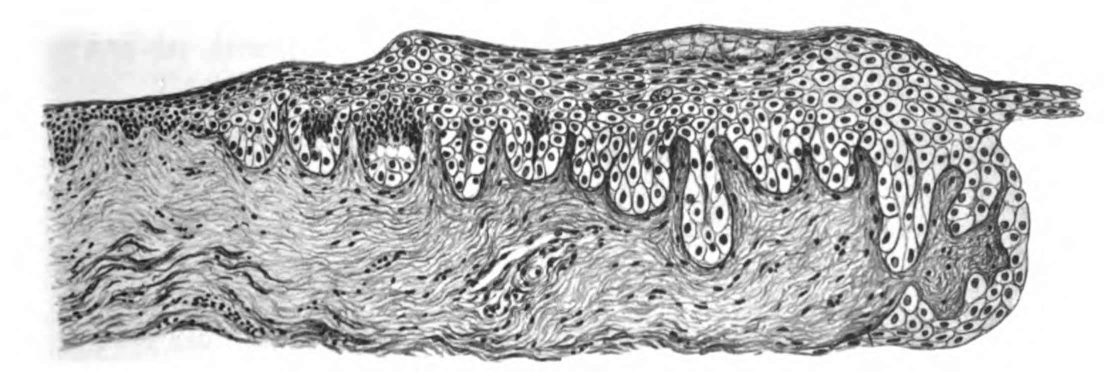


Fig. 1

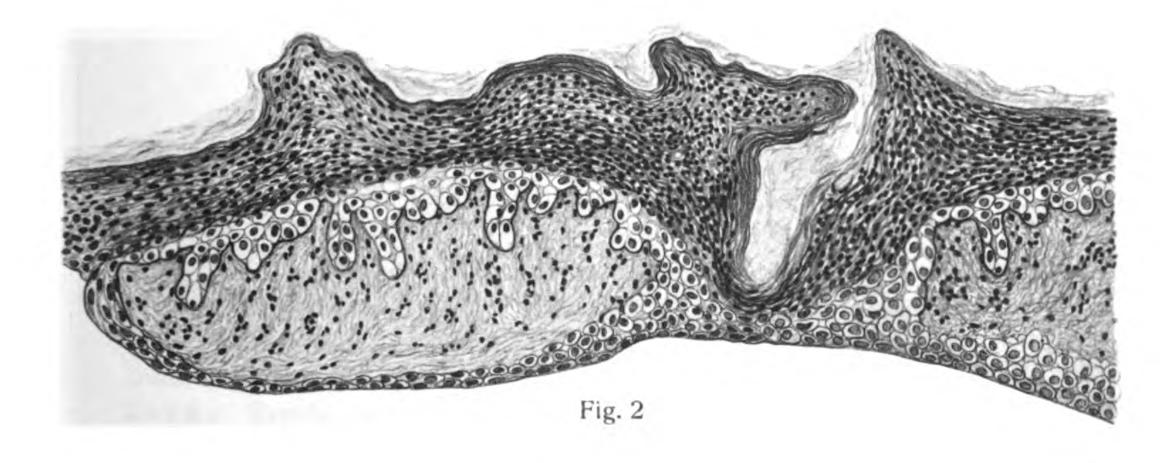


Fig. 2

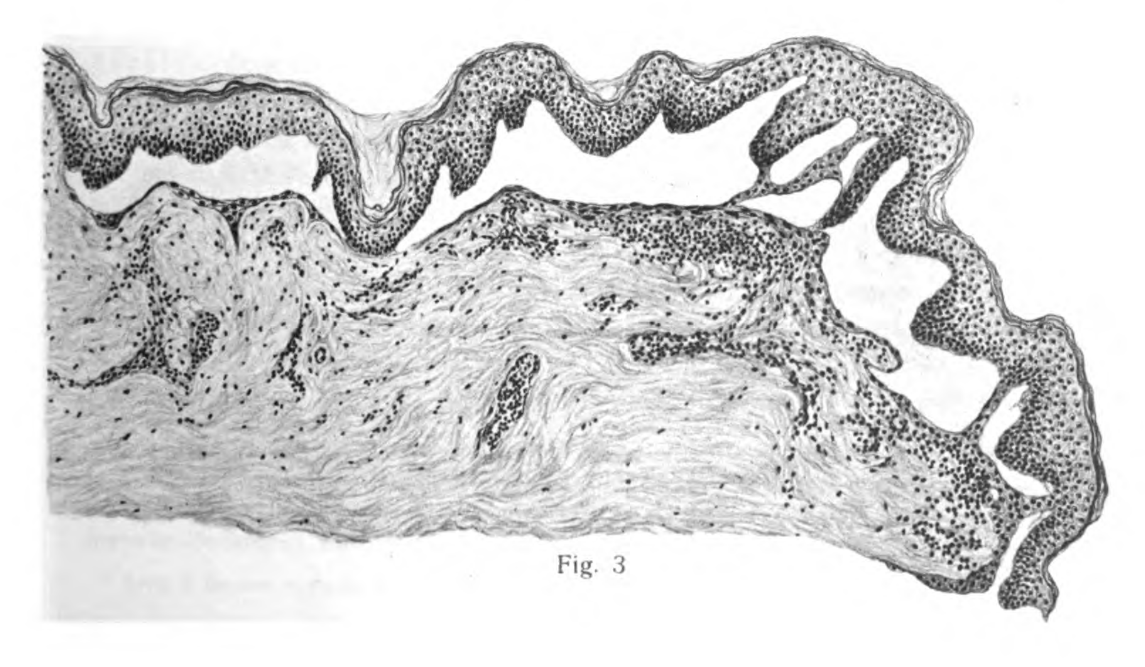


Fig. 3

Kreibich: Kultur erwachsener Haut.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien

Aus der dermatologischen Abteilung des städt. Krankenhauses Charlottenburg (leitender Arzt: Prof. Dr. C. Bruhns).

Über die Häufigkeit und Prognose der Rektalgonorrhoe bei der kindlichen Vulvovaginitis, nebst Bemerkungen über die Heilbarbeit der Vulvovaginitis.

Von Dr. **W. Wolffenstein**, Assistenzarzt.

In einer unlängst in diesem Archiv erschienenen eingehenden Arbeit über die Prognose der Vulvovaginitis gonorrhoica infantum hat Mattissohn[1]) sehr interessante Untersuchungen über den Verlauf der kindlichen Gonorrhoe mitgeteilt. Ich möchte im Anschluß hieran kurz auf einige Erfahrungen eingehen, die wir auf unserer Abteilung über die Vulvovaginitis infantum sammeln konnten, Erfahrungen, die zum Teil Mattissohns Ergebnisse bestätigen, zum Teil auch davon abweichen. Speziell sind es Beobachtungen über das Vorkommen der Rektalgonorrhoe bei der kindlichen Vulvovaginitis, denen ich mich zunächst zuwenden möchte.

Seit die Rektalgonorrhoe als Komplikation der gonorrhoischen Genitalerkrankung bekannt ist, hat eine Anzahl von größeren Statistiken das beim weiblichen Geschlecht verhältnismäßig häufige Vorkommen derselben gezeigt. Ich erwähne besonders die Ergebnisse von Mucha, Flügel, Huber und Baer, die in 10·8—38·8% der untersuchten weiblichen Gonorrhoen eine durch Gonokokkennachweis sichergestellte Miterkrankung der Rektalschleimhaut fanden. Des weiteren kam Eichhorn[2]) an dem Material unserer Abteilung im Jahre 1909 zu

[1]) Mattissohn. Die Prognose der Vulvovaginitis gonorrhoica infantum. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1913. CXVI. Bd. 3. Heft.

[2]) Eichhorn. Beiträge zur Kenntnis der Rektalgonorrhoe. Dermatologische Zeitschrift 1909. Bd. XVI. Heft 7. Daselbst siehe auch Literatur.

einem ähnlichen Resultat: er stellte bei Untersuchung von 235 Fällen in 30·6% Rektalgonorrhoe fest.

Es schien uns daher auffällig, daß Mattissohn zu einem von dem der übrigen Untersucher so abweichenden Ergebnis gekommen ist. Obwohl das Rektum, wie M. sagt, stets mehreremal untersucht wurde, beobachtete er unter 139 Fällen von Vulvovaginitis gonorrhoica infantum nur 5 mal Rektalgonorrhoe. Das bedeutet eine Mitbeteiligung des Rektums an der gonorrhoischen Erkrankung in nur 3·6%. Auch die Heilungsaussichten der Rektalgonorrhoe beurteilt M. günstiger, als es unsere früheren und die unten mitgeteilten Erfahrungen gezeigt haben, denn er gibt an, daß unter Sorge für täglichen, reichlichen, nicht zu festen Stuhlgang, Darmspülungen mit Adstringentien und zeitweiliger Verabreichung kalmierender Mittel Heilung in 3—4 Wochen eintrat.

Bevor ich auf unser eigenes Material eingehe, möchte ich kurz einige Angaben aus der Literatur über die Häufigkeit der Rektalgonorrhoe bei Kindern machen. Buschke[1]) fand im Jahre 1902 unter 50 Fällen von Vulvovaginitis infantum 4 Rektalgonorrhoen, d. h. in 8%, und Scheuer,[2]) der allerdings nach seiner Angabe nur in verdächtigen Fällen auf Rektalgonorrhoe untersuchte, wies unter 39 Fällen zweimal, also in ca. 5%, Gonokokken im Rektum nach. Flügel,[3]) dessen bereits oben erwähnte Statistik sich ebenfalls ausschließlich auf Kindergonorrhoe bezieht, stellte unter 56 Fällen 11 mal Gonorrhoe des Rektums, d. h. in ca. 20% fest. In einer im Jahre 1911 erschienenen Arbeit fand Birger[4]), der ein verhältnismäßig großes Material zur Verfügung hatte, recht hohe Prozentzahlen für die Rektalgonorrhoe. Von 228 untersuchten erwachsenen Frauen hatten 41·3% und von 108 Kindern bis zu 11

[1]) Buschke. Über Vulvovaginitis infantum. Therapie der Gegenwart. März 1902.

[2]) Scheuer. Über Gonorrhoe bei kleinen Mädchen. Wiener klin. Wochenschrift 1909. Nr. 18.

[3]) Flügel. Rektalgonorrhoe bei Vulvovaginitis infantum. Berliner klin. Wochenschrift 1905. Nr. 12.

[4]) Birger. Über die Gonorrhoe der Frau. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1911. Bd. CVI.

Jahren 73·1% Rektalgonorrhoe. Auf Grund hauptsächlich des nachfolgend geschilderten Krankenmaterials des Charlottenburger Krankenhauses gibt Bruhns im Abschnitt „Gonorrhoe" des Lehrbuches für Haut- und Geschlechtskrankheiten (herausgegeben von Riecke) an, daß die Rektalgonorrhoe bei der Vulvovaginitis der Kinder sich verhältnismäßig häufig findet. In den sonstigen gebräuchlichen Lehrbüchern ist wenig oder gar nichts hierüber angegeben.

Unser Material ergab nun eine ziemlich hohe Mitbeteiligung des Rektums bei der gonorrhoischen Vulvovaginitis. Wir fanden nämlich unter 26 Fällen 14mal, d. h. in 54% Rektalgonorrhoe, die in einwandfreier Weise festgestellt wurde. Obgleich die Zahl unserer Fälle keine sehr große ist, so muß doch, besonders wenn man die Untersuchungen Flügels und Birgers mit heranzieht, das abweichende Ergebnis Mattissohns auffallen. Vielleicht liegt dies zum Teile daran, daß die betreffenden Fälle wohl nicht alle während der ganzen Dauer der Behandlung fortlaufend immer von neuem zur Rektaluntersuchung kamen. Bei der von allen Untersuchern hervorgehobenen Symptomlosigkeit der Rektalgonorrhoe, die auch wir durchaus bestätigen können, gibt das klinische Krankheitsbild jedenfalls nur ausnahmsweise einen Hinweis auf eine etwa bestehende Erkrankung des Rektums. Wird nun dasselbe nicht während der ganzen Dauer der Erkrankung fortlaufend untersucht, so entgeht gewiß so manche Rektalgonorrhoe der Beobachtung. Auch bei unseren Patientinnen wurde nur in der Hälfte der Fälle von Rektalgonorrhoe die Miterkrankung des Rektums sogleich im Beginn der Behandlung gefunden; in der anderen Hälfte führte erst eine Beobachtung von 8 Tagen bis zu 8 Wochen zu einem positiven Resultat (im Durchschnitt nach 37 Tagen). Gerade diese Tatsache zeigt, daß doch eine ganz regelmäßig wiederholte Untersuchung des Rektums während der ganzen Zeit des Bestehens der Vulvovaginitis zur Feststellung der Mitbeseitigung notwendig ist, besonders wenn man die Symptomlosigkeit der Erkrankung in Erwägung zieht.

Was nun die Heilungsdauer der Rektalgonorrhoe betrifft, so war diese nach unseren Beobachtungen nicht so



günstig, wie Mattissohn sie annimmt. Wir haben nicht nur mit Adstringentien, sondern analog der Behandlung der gonorrhoischen Erkrankung anderer Schleimhäute auch die des Rektums mit Silbersalzen behandelt. Das Resultat unserer Behandlung war, daß bei den als geheilt entlassenen Fällen die Gonokokken im Rektum nach 7—260 Behandlungstagen — im Durchnitt nach 61 Tagen — definitiv geschwunden waren. Demgegenüber schwanden die Gonokokken in Vulva und Vagina nach durchschnittlich 60 Behandlungstagen, so daß in unseren Fällen also die Rektalgonorrhoe sich mindestens ebenso hartnäckig erwies, wie die der Vulva und Vagina.

Über den weiteren Verlauf und die etwa zu erwartenden Folgen der Rektalgonorrhoe ist nicht viel Sicheres bekannt. Will man sich hiervon eine Vorstellung machen, so muß man die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Rektalgonorrhoe in Betracht ziehen. Ich entnehme die folgenden histologischen Angaben im wesentlichen dem von Mucha stammenden Abschnitt über die Gonorrhoe des Rektums im Handbuch der Geschlechtskrankheiten.[1])

Histologische Untersuchungen von akuten Rektalgonorrhoen sind nur vereinzelt gemacht; so hat Frisch einen Fall untersucht und festgestellt, daß der gonorrhoische Prozeß ausschließlich auf die oberflächlichsten Anteile der Darmwand beschränkt geblieben war. Dennoch muß man aber annehmen, daß es unter Umständen zum Übergreifen des Prozesses auf die tieferen, besonders die bindegewebigen Anteile des Rektums kommen kann. So sind von einigen Autoren ulzeröse Prozesse bei Rektalgonorrhoe beobachtet worden; jedoch hält Mucha sie für ein sehr seltenes, von ihm niemals gesehenes Vorkommnis, zumal der pathologisch-anatomische und bakteriologische Beweis in den mitgeteilten Fällen aussteht. Auch Eichhorn[2]) hebt hervor, daß bei der öfters vorgenommenen rekto-endoskopischen Untersuchung der Rektalgonorrhoe unserer Abteilung nur sehr wenig geschwürige Prozesse beobachtet wurden. Dabei handelte es sich niemals um tiefgreifende Ulzerationen. — Ferner können durch das Übergreifen des gonorrhoischen Prozesses von den Lieberkühnschen Drüsen oder von den Darmfollikeln aus auf die bindegewebigen Anteile der Darmwand bei nachträglichem Verschluß der Ein-

---

[1]) Finger, Jadassohn, Ehrmann, Groß. Handbuch der Geschlechtskrankheiten, II. Bd. 1912.

[2]) l. c.

gangspforte perirektale Infiltrate mit nachfolgender Erweichung und Abszedierung entstehen. Diese Abszesse können entweder in das Rektum oder durch das perineale Gewebe nach außen durchbrechen und zur Entstehung von Rektalfisteln Veranlassung geben. Daß perirektale Abszesse tatsächlich mit dem gonorrhoischen Prozeß in ursächlichem Zusammenhang stehen, ist durch bakteriologische Untersuchungen des Abszeßinhaltes sichergestellt. — Schließlich sei die Striktur als Folge der Rektalgonorrhoe erwähnt, von der jedoch noch nicht einwandfrei bewiesen ist, daß sie auf gonorrhoischer Grundlage vorkommt. In keinem der mitgeteilten Fälle ist es gelungen, Gonokokken nachzuweisen; trotzdem aber muß die Möglichkeit der gonorrhoischen Striktur zugegeben werden, wenn sie auch sicherlich im Verhältnis zum Vorkommen der Rektalgonorrhoe überhaupt sehr selten ist. Eine wichtige Rolle scheinen bei ihrem Zustandekommen die perirektalen Abszesse zu spielen.

Nach alledem müßten wir, ebenso wie Eichhorn, Mucha u. a. die Rektalgonorrhoe als ein eminent chronisches Leiden ansehen, das der Therapie großen Wiederstand entgegensetzt.

Um an unserem Material ein Urteil über die Prognose der Rektalgonorrhoe bei Kindern zu gewinnen, haben wir kürzlich unsere Vulvovaginitis-Kinder zur Nachuntersuchung zu uns bestellt. Von den 14 von uns an Rektalgonorrhoe behandelten Kindern stellten sich 9 wieder vor. Vier von ihnen waren vor mehr als 3 Jahren entlassen, eins vor $2^1/_2$ Jahren, eins vor $1^1/_2$ Jahren und drei vor weniger als einem halben Jahr. Das Resultat der Nachuntersuchung war ein durchaus günstiges. In keinem der Fälle konnte durch Digitaluntersuchung irgendeine Veränderung der Rektalschleimhaut festgestellt werden. Es wurden keine Strikturen gefunden, und die Schleimhaut fühlte sich völlig glatt und normal an. In den Abstrichpräparaten konnten Gonokokken trotz sorgfältigster und meist mehrmaliger Untersuchung nicht aufgefunden werden, ja sogar nicht einmal Eiterkörperchen fanden sich darin. Die Rektalgonorrhoe war also in allen unseren Fällen restlos ausgeheilt. Die Bedeutung der Rektalgonorrhoe der Kinder liegt, soweit wir nach unseren Fällen urteilen dürfen, darnach weniger in den zu erwartenden Folgen als in der Gefahr der Reinfektion von Vulva und Vagina, diese Gefahr besteht so lange, wie Gonokokken im Rektum vorhanden sind und ausgeschieden werden. Aus diesem Grunde halten wir die

Rektaluntersuchung und die Behandlung der Rektalgonorrhoe mit den üblichen Silbersalzen für durchaus indiziert.

Ich möchte schließlich zum Vergleich mit der Mattissohnschen Arbeit, die gerade über den Verlauf der kindlichen Vulvovaginitis interessante Aufschlüsse bringt, noch in aller Kürze die sonstigen Erfahrungen mitteilen, die wir an unserer Abteilung bei der Vulvovaginitis infantum gemacht haben.

Insgesamt wurden in den letzten fünf Jahren 32 Vulvovaginitiden behandelt; davon waren 26 gonorrhoisch, d. h. 81%. Das Alter der Patientinnen betrug 3 Monate bis 13 Jahre.

Die nicht gonorrhoischen Vulvovaginitiden heilten zum größeren Teil in 3—5 Wochen aus. Es ist bekannt, daß man auch bei ihnen bisweilen Rezidive sieht; so wurde ein Kind drei Wochen nach der Entlassung wieder aufgenommen und mußte sich einer nochmaligen Behandlung von 5 Wochen unterziehen. Nur in einem mit Miliartuberkulose komplizierten Fall von nicht gonorrhoischer Vulvovaginitis zog sich die Behandlung recht lange, nämlich mehr als 10 Wochen hin.

Die gonorrhoischen Vulvovaginitiden waren bis zur Heilung 28 Tage bis 9 Monate in Behandlung; im Durchschnitt waren 119 Behandlungstage erforderlich. Die Behandlung fand nach den üblichen antiseptischen Prinzipien statt, ganz ähnlich wie sie auch von Mattissohn in der erwähnten Arbeit beschrieben wird. Mit Ausnahme eines Falles war neben Vulva und Vagina auch stets die Urethra beteiligt. Über die Miterkrankung des Rektums, die in 54% der Fälle festgestellt wurde, ist oben des näheren berichtet.

Von schweren Komplikationen haben wir einmal Endokarditis gesehen. Das Kind ist kürzlich, 5 Jahre nach der Entlassung, von uns wieder untersucht worden und bot das klinische Bild einer ausgesprochenen Mitralinsuffizienz dar. In dem gleichen Falle war eine doppelseitige Bartholinitis beobachtet worden. Gelenkkomplikationen haben wir bei den Kindern nie gesehen. In vier Fällen wurde über stärkere Schmerzen im Leib geklagt, so daß man an eine Adnex-



erkrankung denken konnte. Doch konnte kein dahingehender sicherer palpatorischer Befund erhoben werden.

Rezidive der Vulvovaginitis wurden uns in 7 unter 19 als geheilt entlassenen Fällen bekannt, d. h. in mehr als einem Drittel der Fälle. Die Rezidive traten 8 bis 89 Tage nach der Entlassung auf.

Unsere Nachuntersuchungen führten zu folgendem Ergebnis: Von 26 behandelten gonorrhoischen Vulvovaginitiden wurden 20 nachuntersucht. Die Zeit nach der Entlassung beträgt in diesen Fällen 1—5 Jahre, nur in 4 Fällen beträgt sie unter einem halben Jahr. Mit Ausnahme zweier Kinder waren alle als geheilt entlassen worden; diese beiden waren bei der Entlassung zwar ebenfalls schon gonokokkenfrei, aber zu kurze Zeit unter fortlaufender Behandlung beobachtet.

Nur in drei von den 20 nachuntersuchten Fällen besteht nach Angabe der Angehörigen noch ein leichter Katarrh, der sich durch dann und wann auftretende gelbe Flecken in der Wäsche bemerkbar macht. Diese drei Fälle sind gerade diejenigen, die infolge ihrer Hartnäckigkeit am längsten in Behandlung waren. Der eine Fall hatte zwei Rezidive (oder Neuinfektionen?) mit insgesamt über 500 Behandlungstagen durchgemacht; dieses Kind wurde zweimal als geheilt entlassen und nach 4 resp. 5 Wochen wieder mit positivem Gonokokkenbefund aufgenommen, so daß man wohl an Neuinfektionen denken konnte, wodurch sich die ganz außergewöhnlich lange Behandlungsdauer erklären würde. Die anderen beiden Fälle waren 260 resp. 246 Tage in Behandlung. In allen übrigen — 17 — Fällen gaben die Angehörigen an, daß sie seit der Entlassung nichts Krankhaftes mehr bemerkt hätten, so daß ärztliche Behandlung nicht wieder erforderlich war. Die Untersuchung, die in 14 Fällen zwei- bis dreimal, in den übrigen Fällen einmal ausgeführt wurde, ergab nur in einem Falle, in dem auch nach Angabe der Mutter noch Ausfluß bestand, einen mäßigen Fluor von gelblichem Aussehen. Alle übrigen Fälle boten einen vollkommen normalen Befund dar. In dem erwähnten Falle wurden auch mikroskopisch Leukozyten in Urethra und Vagina in größerer Anzahl gefunden. Gonokokken konnten in keinem einzigen Falle nachgewiesen

werden. Wir können also die Prognose der Vulvovaginitis gonorrhoica infantum in Bezug auf schließliche endgültige Heilung ebenso wie Mattissohn als durchaus günstig bezeichnen.

Wenn ich unsere Erfahrungen zusammenfasse, so komme ich zu folgenden Schlußsätzen:

1. Bei der gonorrhoischen Vulvovaginitis der Kinder ist die Miterkrankung des Rektums relativ häufig (bei unseren Fällen in 54%).

2. Die Heilung der Rektalgonorrhoe erfordert mindestens die gleiche Behandlungszeit wie die der gonorrhoischen Vulvovaginitis.

3. Wegen der Gefahr der Reinfektion von Vulva und Vagina ist eine Behandlung der Rektalgonorrhoe mit Silbersalzen in ähnlicher Weise wie die der kindlichen Vagina resp. Urethra angezeigt.

4. Die Prognose der Vulvovaginitis einschließlich der Rektalgonorrhoe in Bezug auf definitive Heilung ist auch nach unserer Erfahrung günstig.

Eingelaufen am 26. Dezember 1913.

Aus der dermatologischen Universitätsklinik in Würzburg.
[Direktor: Prof. Dr. K. Zieler.]

Über die Beziehungen der nach Tuberkulinsalbeneinreibungen (Moro) auftretenden Hautveränderungen zum Lichen scrophulosorum.

Von Dr. **Akop Tschilin-Karian.**

Die Frage der Beziehungen der nach Moroschen Tuberkulinsalbenreaktionen auftretenden Hautveränderungen zum Lichen scrophulosorum ist in der Literatur mehrfach erörtert worden, ohne daß von einer Klärung dieser Frage bisher die Rede sein kann.

Auf Anregung meines hochverehrten Lehrers Herrn Prof. Dr. K. Zieler habe ich deshalb untersucht, ob die in der Literatur mehrfach behauptete Ähnlichkeit bzw. Identität beider Dermatosen besteht, insbesondere in Hinsicht auf ihre histologischen Befunde.

Der Lichen scrophulosorum, eine Dermatose des jüngeren Alters, kommt bei Erwachsenen jedenfalls sehr selten vor. Er befällt Individuen mit chronischer (meist gutartiger) Tuberkulose der Haut und Schleimhäute, der Drüsen, Knochen und Gelenke, seltener der Lunge. Nur in diesem Sinne hat die Erkrankung etwas mit der „Skrofulose“, worauf der alte Hebrasche Name hindeutet, zu tun. Es handelt sich um eine ausgesprochen gutartige Krankheit, die fast nie dem Träger Beschwerden verursacht und meist zufällig entdeckt wird; sie hat eine große Neigung zur Spontanheilung und hinterläßt äußerst selten nach ihrer Ausheilung Narben.

Ihre Lieblingslokalisation ist der Stamm, seltener die Extremitäten, noch seltener greift sie auch auf das Gesicht über (z. B. der Fall von Lipschütz (18). Im Gesicht wie in der Umgebung der Genitalien sind die Veränderungen meist diffuse, ekzemähnliche und nässen sehr häufig. Die Ausbreitung über den ganzen Körper (z. B. der Fall von Balzer und Sevestre (1) ist selten. Die Lichen scrophulosorum-Herde bestehen in der Regel aus papulösen Effloreszenzen, die meist dem Sitz der Haarfollikel entsprechen; ihre Größe schwankt zwischen Stecknadelkopfgröße und Rübsamengröße; sie überschreiten kaum das Hautniveau und fühlen sich weich an. Seltener überragen sie so stark die Hautoberfläche, daß



man sie als Hornkegel von einiger Härte fühlt und deshalb diese Bildungen als Lichen scrophulosorum spinulosus bezeichnet hat (z. B. Fall von La Mensa (7).

Ihre Oberfläche sieht wegen der ihr anhaftenden Schüppchen rauh aus; diese Schüppchen werden manchmal von einem Haar zentral durchbohrt. Die Schuppenbildung kann so das Bild beherrschen, daß es der Psoriasis ähnlich wird [z. B. Fall von Parkes Weber (10)].

Nicht selten verändern die Lichen scrophulosorum-Effloreszenzen ihren Typus und wandeln sich nach Abhebung des Epithels durch Serumausschwitzung zu Bläschen, die dann oft nach Trübung ihres Inhaltes durch weiße Blutzellen eine Pustel liefern. Besonders sieht man das nach subkutanen Tuberkulineinspritzungen. Was die Farbe anlangt, so schwankt sie zwischen graugelblich und rotbraun. Die Gruppen, zu denen sich die Lichen scrophulosorum-Effloreszenzen vereinigen, breiten sich sehr langsam peripher aus, zum Teil unter zentraler Abheilung und zeigen eine sehr wechselnde Größe der einzelnen Herde. Durchschnittlich sind sie 10-Pfennig- bis zu 5-Markstück groß. Schließlich können die einzelnen Effloreszenzen miteinander zu Herden verschmelzen, in denen die einzelnen Effloreszenzen nicht mehr deutlich zu trennen sind.

Lange Zeit wurde trotz eifriger und mühevoller Untersuchungen durch viele Autoren nur von einigen wenigen (Jakobi, Wolff) der (zudem noch bestrittene) Nachweis von Tuberkelbazillen in den Lichen scrophulosorum-Effloreszenzen erbracht. Kulturversuche blieben ganz negativ.

Die früher vielfach angenommene Hypothese, der Lichen scrophulosorum sei nicht durch Tuberkelbazillen, sondern durch aus den Tuberkelbazillen stammende Giftstoffe bedingt, ist trotz der fast durchweg negativen Ergebnisse der Versuche, Tuberkelbazillen bei Lichen scrophulosorum nachzuweisen, und der negativen Tierversuche (Klingmüller) nie allgemein anerkannt worden.

So äußerte sich Lewandowsky (10) über seine eigenen negativen Ergebnisse folgendermaßen: „Erfolglos waren bis jetzt meine Bemühungen, aus Tuberkuliden (Lichen scrophulosorum, Folliklis, Erythema induratum) Tuberkelbazillen zu züchten. Das spricht natürlich keineswegs gegen die Auffassung dieser Krankheiten als echte bazilläre Tuberkulosen. Die Bazillen können tot oder zur Zeit der Materialentnahme bereits aus den Läsionen verschwunden sein. Auch ist ja die Quantität des zur Verimpfung gelangenden kranken Gewebes hier meist äußerst gering. Trotzdem wird es sich lohnen, die Versuche wegen der prinzipiellen Bedeutung eines einzigen positiven Ergebnisses fortzusetzen."

Es war auch von vornherein klar, daß man auf eine größere Bazillenansammlung in den Lichen scrophulosorum-Effloreszenzen nicht hoffen durfte, schon wegen der Gutartigkeit dieser Dermatose. Nach klinischem Verlauf und histologischen Erscheinungen, auf die wir später genauer eingehen, besteht heute kein Zweifel mehr, daß es sich beim

Lichen scrophulosorum um eine hämatogene Hauttuberkulose handelt.

Manche Autoren benutzten das Mißlingen des Tuberkelbazillennachweises und das Auftreten von Lichen scrophulosorum ähnlichen Effloreszenzen an der Stelle von Tuberkulinimpfungen als einen überzeugenden Beweis für die toxische Natur der Krankheit.

Auch bei der Moroschen Reaktion entstehen manchmal nicht nur am Orte der Einreibung dem Lichen scrophulosorum höchst ähnliche Gebilde, sondern auch entfernt von der Inunktionsstelle; diese Art der Reaktion zählt Moro (15) zu den atypischen und reiht sie in eine besondere Gruppe „der konsekutiven Lichen scrophulosorum" ein. Das Auftreten dieser atypischen Reaktionen scheint gar nicht Hand in Hand mit der Intensität der Lokalreaktion zu gehen, es können vielmehr solche auch bei mittelschwacher Lokalreaktion auftreten.

Über diese atypische Reaktion berichtet Moro (15) folgendes:

„In einigen Fällen etablierte sich an der Stelle der ursprünglichen Reaktion, nachdem diese bereits abgeklungen war, ein Exanthem, das nach Aussehen und Charakter (klinisch!) mit dem typischen Lichen scrophulosorum identifiziert werden konnte. Es bestand aus rötlichen oder blaßgelblichen, stecknadelkopfgroßen oder etwas kleineren, das Hautniveau nur mäßig überragenden, nicht juckenden Knötchen, die sich mit kleinsten Schüppchen bedeckten und erst nach ein- oder mehrwöchentlichem Bestande allmählich involvierten."

Ähnliche Veränderungen hatte man auch schon bei der Tuberkulinhautimpfung nach v. Pirquet beobachtet und Oppenheim (18) hatte daraus den Schluß gezogen, daß Patienten mit Hauttuberkulose auf Pirquet-Impfung im Sinne ihrer Hauterkrankung reagieren, also z. B. Kranke mit Lichen scrophulosorum Veränderungen zeigen, die diesem ähnlich sehen. Das ist zwar durchaus keine allgemeine Regel (wir haben selbst oft Lupöse ohne jede Spur eines Lichen scrophulosorum mit lichenoiden Veränderungen reagieren sehen), trifft aber zweifellos für viele Fälle zu.

Wie eine Reihe anderer Autoren, die allerdings meist nur gelegentlich darüber berichten, hat auch Nobl (17) und zwar ausführlich sich mit den gleichen Beobachtungen beschäftigt wie Moro. Er sah ebenfalls nicht nur wochenlang bestehen blei-

bende Veränderungen vom klinischen Charakter des Lichen scrophulosorum am Orte der Tuberkulinsalbeneinreibung, sondern auch das Auftreten der gleichen Effloreszenzen entfernt von der Einreibungsstelle (aber nicht symmetrische Reaktionen!) Moro (15) glaubte sich berechtigt, aus seinen klinischen Ergebnissen den Schluß zu ziehen, „daß sich auf der Haut von Tuberkulösen, unter Umständen ohne direkte Vermittlung lebender Tuberkelbazillen, durch bloßes Einreiben von Toxin, echter Lichen scrophulosorum etabliert. Diese Tatsache spricht für die toxische Natur der in Rede stehenden Exantheme und der gelegentliche Nachweis vereinzelter Tuberkelbazillen in Lichenknötchen vermag das Gegenteil davon nicht zu beweisen." Sowohl die Perkutanreaktion als auch den „wesensverwandten" Lichen scrophulosorum zählt Moro zu den tuberkulotoxischen Reflexneurosen. Diese Anschauung wird von ihm durch das Auftreten von Knötchen außerhalb der Inunktionsstelle, die manchmal streng symmetrische Anordnung am Rumpfe begründet und die „wesentliche Beteiligung des Nervensystems an dem Zustandekommen der Reaktion" behauptet.

Welch ausgesprochene Ähnlichkeit mit Lichen scrophulosorum die Veränderungen an und in der Umgebung der Tuberkulinsalbeneinreibung, nach Abklingen der entzündlichen Komponente, erlangen können, zeigte Nobl (17) an 5 Fällen) (mit Lupus, Scrophuloderma, Erythema induratum Bazin, Karies, papulonekrotischem Tuberkulid, Lymphdrüsentumoren) von Moro-Reaktionen, die er in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft vorstellte; die meisten dieser Fälle wurden von Anwesenden (nach Nobl) als eine Äußerung klinisch typischen Lichen scrophulosorum angesprochen. Namentlich zeigte sein erster Fall eine ausgesprochene Tendenz, sich außerhalb der Inunktionsstelle zu verbreiten, allerdings war die Seite der Moro-Reaktion die stärker von den ausgestreuten Knötchen befallene.

Nobl glaubt die Entstehung eines Lichen scrophulosorum nach subkutaner Tuberkulinanwendung einerseits und die Möglichkeit, durch die Tuberkulinsalbeneinreibung sowohl klinisch als auch histologisch dem Lichen scrophulosorum sehr ähnliche Veränderungen der Haut hervorrufen zu können, andererseits



als ein beweiskräftiges Moment für die toxische Natur des Lichen scrophulosorum ansehen zu können. Namentlich diesem letzteren Umstande mißt er besondere Wichtigkeit bei. So sagt er:

„Die reichsten Anhaltspunkte für die auf reiner Toxinwirkung beruhende Entstehung des Lichen scrophulosorum scheint uns aber die perkutane Tuberkulinreaktion zu bieten, indem bisher nur diese allein zu Krankheitsbildern führt, die nicht nur klinisch aufs genaueste die Grenzen des paratuberkulösen Exanthems einhalten, sondern auch in geweblicher und biologischer Hinsicht diesem vollkommen gleichen."

Was die Deutung der von Moro beschriebenen Veränderungen in der Umgebung der Einreibungsstelle, insbesondere der symmetrischen Reaktion anlangt, so ist die Möglichkeit nicht mit Sicherheit ausgeschlossen worden, daß diese Veränderungen durch kleinste Mengen der eingeriebenen und später verschmierten Tuberkulinsalbe entstanden sind. Diese Möglichkeit kommt auch in Frage, wenn die eingeriebene Stelle für 24 Stunden verbunden wird, es hat sich sicher stets um Kranke mit sehr hoher Empfindlichkeit der Haut gegen Tuberkulin gehandelt.

Das Aufschießen lichenoider Herde in weiterer Entfernung z. B. über den ganzen Rumpf, wie es Moro und Nobl im Anschluß an eine Tuberkulinsalbeneinreibung gesehen haben, muß wohl verglichen werden mit dem Auftreten des Lichen scrophulosorum nach subkutaner Tuberkulineinspritzung. Das tut auch Nobl.

Ebenso wie hier alle objektiven Feststellungen dafür sprechen, daß es sich in solchen Fällen um ein Deutlichwerden und vielleicht eine weitere Ausbreitung eines vorher latenten Lichen scrophulosorum handelt, verursacht durch Resorption einer genügenden Menge Tuberkulins; ebensowenig liegt eine Veranlassung vor, im Sinne von Moro eine Entstehung durch angioneurotische Reflexwirkung anzunehmen.

Zweifellos werden bei der Tuberkulinsalbeneinreibung gewisse Mengen des Tuberkulins resorbiert, die auf dem Wege des allgemeinen Kreislaufes einen latenten Lichen scrophulosorum provozieren können, zunächst vielleicht auch auf dem



Lymphwege (s. Nobl; doch dürfte sich eine derartige Wirkung kaum über den ganzen Rumpf erstrecken). Daß in der Nähe der Einwirkungsstelle die Veränderungen am deutlichsten sind (bzw. auf der Seite der Einreibung, Nobls Fall I), ließe sich so deuten. Doch kommt dieser Weg wohl nur neben dem hämatogenen in Betracht.

Nach unserer Meinung handelt es sich hier nicht um eine toxische Dermatose, sondern um einen echten Lichen scrophulosorum, mit dem zwar die Veränderungen an der Einreibungsstelle klinisch weitgehende Übereinstimmung aufweisen können, die aber nach der Art ihrer Entstehung davon prinzipiell unterschieden werden müssen und in vielen Fällen auch histologisch unterschieden werden können.

Selbstverständlich liegt für manche Fälle auch die Möglichkeit vor, daß wir eine Kombination einer solchen toxischen Tuberkulindermatose mit einem an Ort und Stelle durch die Tuberkulinsalbeneinreibung provozierten Lichen scrophulosorum annehmen können. Berechtigt ist diese Annahme natürlich nur für die Fälle, in denen sich nach einer Tuberkulinsalbeneinreibung und z. B. in mehrfachen Schüben (Nobls Fall I) ein nach Ausbreitung und Verlauf typischer Lichen scrophulosorum entwickelt.

Unsere bisherigen Kenntnisse erlauben uns nur derartige Exantheme als hämatogene Dermatosen, hier also als hämatogene Tuberkulose anzusehen und sie demnach mit dem echten Lichen scrophulosorum zu identifizieren. Für die Annahme einer rein toxischen hämatogenen Dermatose fehlen die Beweise wenigstens für das Gebiet der Tuberkulose. Selbstverständlich gibt es toxische hämatogene Dermatosen der verschiedenen Art (Arzneiexantheme). Für die Infektionskrankheiten lassen aber die bisher bekannten Tatsachen den Schluß auf rein toxische Entstehung solcher Dermatosen nicht zu (Typhus, Syphilis, Dermatosen bei Pyämie etc.).

Wir selbst haben bisher keinen Fall beobachtet, der dem Fall I von Nobl vergleichbar wäre. Nobl hatte hier leider nur die Einreibungsstelle mikroskopisch untersucht, nicht die

„sekundär“ entstandenen Herde, was wegen der prinzipiellen Bedeutung der Befunde sicherlich sehr wünschenswert gewesen wäre, da nach unseren Untersuchungen die mikroskopischen Befunde der Moro-Reaktionen unter Umständen recht verschieden vom Lichen scrophulosorum sind.

Daraus, daß nach Tuberkulinsalbeneinreibungen, also auf toxischem Wege, Veränderungen vom klinischen Aussehen eines Lichen scrophulosorum am Ort der Einreibung entstehen können, nun zu schließen, wie das Moro und Nobl tun, daß auch der Lichen scrophulosorum eine auf toxischem Wege entstandene Dermatose sei, also eine „Autotuberkulinisation“ darstelle, halten wir deshalb für eine unbewiesene Annahme. Noch mehr gilt das für die von Moro aufgestellte Hypothese der Beteiligung des Nervensystems bei der Moroschen Reaktion und beim Lichen scrophulosorum im Sinne einer angioneurotischen, auf dem Wege des Reflexes zustandegekommenen Entzündung. Natürlich ist hier die Hilfsannahme (Moro) notwendig, daß dieser an sich gänzlich unspezifische Prozeß hier als ein spezifischer angesehen werden muß, da das Produkt dieser Entzündung, der Lichen scrophulosorum, eben nur bei Tuberkulösen vorkommt.

Daß so selten Tuberkelbazillen bei Lichen scrophulosorum gefunden worden sind, ist keineswegs im Sinne Moros zu verwerten, daß dieses Vorkommen ein zufälliges sei, woran früher auch Neisser gedacht hat. Einmal ist dieser Nachweis in den letzten Jahren häufiger als früher (Lewandowsky (11), Lier (12) u. a.) erbracht worden und dann können die wenigen Bazillen, die bei der außerordentlichen Gutartigkeit der Erkrankung in Betracht kommen, möglicherweise an Ort und Stelle zugrunde gehen und so sich dem Nachweis entziehen (vgl. Zieler).

Erwähnt sei hier auch eine Beobachtung von v. Leszczyński (9) bei einem 15 jährigen Knaben mit Lupus an der Nase und des Oberschenkels und Lichen scrophulosorum am Bauch und den Seiten des Rumpfes, bei dem an einer anscheinend gesunden Stelle der Bauchhaut nach einer Pirquet-Impfung sich eine Lichen scrophulosorum ähnliche Veränderung entwickelte. Daraus und weil im Gesicht sowie an einer sym-

metrischen Stelle die gleiche Veränderung sich nicht ausbildete (nach später unter denselben äußeren Bedingungen ausgeführter Impfung), schließt v. Leszczyński auf eine toxische Entstehung des Lichen scrophulosorum überhaupt (durch Tuberkulin).

Das ist natürlich gänzlich unberechtigt. Ähnliche Veränderungen sind einmal in den letzten Jahren häufig nach Tuberkulinhautimpfung gesehen worden und gerade hier ist der Beweis, daß die Haut vor der Impfung auch wirklich normal war, nicht erbracht worden. Es kann zufällig in einen latenten Herd von Lichen scrophulosorum geimpft worden sein. Dafür spricht, daß an symmetrischer Stelle nicht die gleiche Veränderung zu erzielen war. Die Beobachtung ist so unvollständig (Mangel vorheriger subkutaner Tuberkulinprüfung und histologischer Untersuchung), daß dieses Phänomen auf keinen Fall zur Unterstützung der tuberkulotoxischen Theorie verwertet werden kann. Wir befinden uns hier in Übereinstimmung mit Jadassohn (5), der sagt:

„Bei den Tuberkuliden ist bekanntlich die Tatsache, daß nach Pirquet- und Moro-Reaktionen dem Lichen scrophulosorum ähnliche Herde zurückgeblieben sind, als ein Argument für die tuberkulotoxische Natur dieser Tuberkulide angesehen worden. Ganz zu Unrecht, wie mich dünkt, denn es ist selbstverständlich, daß die Tuberkelbazillen wesentlich durch ihre Giftstoffe auf das Gewebe einwirken und daß das pathologische Produkt in erster Linie abhängt von der Reaktionsfähigkeit des Organismus resp. des erkrankten Organes, in unserem Falle der Haut oder der betr. Hautstellen gegenüber diesen Giftstoffen. Deswegen ist es natürlich, daß bei Einbringung des Tuberkulins in die Haut analoge Produkte entstehen wie bei Eindringen der Bazillen (auf welchem Wege immer) in das gleiche Organ."

Jadassohn vertritt also in dieser Frage den gleichen Standpunkt wie Zieler (22), der diese Verhältnisse eingehend experimentell untersucht hat, allerdings ausdrücklich betont, daß er mit Tuberkulinen und sonstigen Tuberkulosegiftstoffen nur bei Tuberkulösen die gleichen Hautveränderungen habe erzeugen können, wie sie durch Tuberkelbazillen entstehen. Zieler sagt:

„Es ist selbstverständlich, daß der tuberkulöse Organismus in gleichsinniger Weise auf neuzugeführte Tuberkulosestoffe reagiert, mag dies nun in Form noch erhaltener Tuberkelbazillen oder in Gestalt des „Endotoxins" oder in echten Lösungen (Dialysate) geschehen. So ist es auch verständlich, daß selbst die Dialysate am Ort der stärksten Ein-



wirkung eine Koagulationsnekrose erzeugen, also eine Wirkung ausüben, die man allein den gelösten Bazillenkörpern hat zuschreiben wollen."

Wir können hiernach schon aus Gründen der klinischen Beobachtung der von Moro und Nobl vertretenen Anschauung nicht beitreten, daß der Lichen scrophulosorum eine toxische Dermatose sei, ebensowenig wie wir anerkennen können, daß die dem Lichen scrophulosorum ähnlichen Reaktionen an der Haut nach Tuberkulinsalbeneinreibung einen echten Lichen scrophulosorum darstelle.

Wie steht es nun mit anatomischen Beweisen für jene Anschauung? Anatomische Untersuchungen über den Lichen scrophulosorum sind bereits eingehend unter anderen besonders von Klingmüller (6) angestellt worden; er faßt seine Ergebnisse folgendermaßen zusammen:

„Im allgemeinen kann man nun zwei verschiedene Typen in den Gewebsveränderungen unterscheiden. Hervorheben möchte ich schon jetzt, daß beide Typen nebeneinander und bei klinisch identischen Formen vorkommen. Der erste Typus ist folgender. An den Gefäßen auch allerkleinsten Kalibers, also auch an denen, welche Follikel und Schweißdrüsen umgeben, finden sich längliche Herde, welche aus kleinen, mehr oder weniger dicht stehenden einkernigen Infiltrationszellen bestehen. Diese Herde sind teils so klein, daß sie oft nur einige Zellagen dicht sind, sie können aber auch umfangreicher werden und zuweilen rundliche Gestalt annehmen. Immer stehen sie in Verbindung mit Gefäßen, welche zentral liegen und an denen Veränderungen nicht zu finden sind. Die elastischen Fasern sind in diesen Herden fast immer erhalten und nur in den größeren fehlen sie, aber auch nur teilweise. Ebenso verhält sich das Bindegewebe, es wird im großen und ganzen intakt gelassen. Das Epithel erleidet nur geringe Veränderungen. Sitzen die Herde dicht an der Epidermis, so sieht man zwischen den Epithelzellen häufig Lymphozyten, nur selten kommt es zu einer Auflockerung des Epithels, aber fast immer findet man über solchen Herden parakeratotische Veränderungen und geringe Schüppchenbildung. An den Follikeln sind die Epithelveränderungen oft ausgesprochen, die parakeratotischen Prozesse sind stärker und ebenso die Schuppenbildung.

Der zweite Typus ist wesentlich verschieden von diesem. Er ist nie allein vorhanden wie öfters der erste, sondern neben ihm sind stets Veränderungen des ersten Typus nachweisbar. Dieser zweite Typus trägt den Charakter tuberkuloseartiger Gewebsveränderungen. Man sieht Herde von größerem und kleinerem Umfange, welche aus verschieden großen Massen von Infiltrationszellen bestehen, deren Mitte eingenommen ist von epithelioiden und Riesenzellen. Elastische Fasern und Binde-

gewebe sind innerhalb dieser Herde viel stärker affiziert und fast gänzlich zerstört, nur am Rande noch erhalten."

Zu den weniger regelmäßig vorkommenden Gewebsveränderungen bei Lichen scrophulosorum gehört die Verbreiterung oder Lockerung der Keratohyalinschicht. Auch ist der Reizzustand des Rete Malpighii, der sich durch vermehrte Mitosen kundgibt, nicht immer mit Leichtigkeit zu erkennen. Konstanter dagegen ist die Hornschicht verbreitet, aber nur scheinbar, da sie gelockert und in einzelne Lamellen zerfallen ist. Sitzt der Herd unmittelbar unterhalb des Epithels, so dringen die rundlichen Infiltratzellen auch zwischen die Epithelzellen. Ähnlich wird auch manchmal der Haarbalg von den Exsudatzellen durchsetzt und die einzelnen Schichten voneinander getrennt und schließlich durch Granulationsgewebe ersetzt. Das Verhalten der Talgdrüsen zum Krankheitsprozeß ist recht verschieden, manchmal gehen sie im Granulationsgewebe auf, ein anderes Mal erleiden sie nur geringe Veränderungen, bestehend in einer Volumenzunahme und Erweiterung des Ausführungsganges, ein anderes Mal wiederum bleiben sie ganz intakt.

Aus den mikroskopischen Ergebnissen geht also hervor, daß die Veränderungen der Gefäßverzweigung folgen und an Stellen reichster Verteilung auch am meisten ausgesprochen sind, also an Haarfollikeln und Schweißdrüsen. Die follikuläre Anordnung tritt jedenfalls im mikroskopischen Bilde nicht ganz so deutlich hervor wie im klinischen. Klingmüllers Befunde sind insofern angezweifelt worden, als andere Untersucher [z. B. Lesseliers (8)] das Vorkommen der von Klingmüller als häufiger beschriebenen uncharakteristischen Veränderungen bestreiten und im Gegensatz dazu betonen, daß regelmäßig oder wenigstens fast regelmäßig tuberkulöse Strukturen beim Lichen scrophulosorum gefunden werden. Nach unseren wie auch Nobls Erfahrungen kommen zweifellos beide von Klingmüller beschriebenen Typen vor. Da wir sonst neue Befunde den schon bekannten nicht beifügen können, wollen wir auf ihre Schilderung im einzelnen verzichten.

Anatomische Untersuchungen über die nach Tuberkulinsalbeneinreibungen auftretenden Hautveränderungen liegen bisher kaum vor; nur Nobl (17) hat sich genauer damit beschäftigt. Von den 9 in seiner Arbeit beschriebenen Fällen wurden nur 4 histologisch untersucht und zwar 5, 6, 7 und 7 Tage nach der Einreibung. Es handelte sich um Kinder im Alter von 7 bis 11 Jahren mit multipler Tuberkulose insbesondere der Haut. Nobl betont, daß er nach Abklingen der



entzündlichen Komponente der Moro - Reaktion die eingeriebenen Stellen wohl dem Lichen scrophulosorum ähnlich gesehen habe; namentlich sei aber diese Ähnlichkeit bei schubweise entstandenen, von der Inunktionsstelle ausgehenden Knötchen so groß, daß sie „selbst von den besten Kennern des Lichen scrophulosorum von diesem nicht unterschieden werden können". Diese letzten Veränderungen können wir aber, wie oben betont, nur als echten, durch Tuberkulin provozierten Lichen scrophulosorum ansehen. Leider fehlen gerade für diese die mikroskopischen Befunde.

Was das histologische Bild anlangt, so handelt es sich stets, nach Nobl, „um akut einsetzende, streng an den Haarbalgapparat gebundene exsudative Vorgänge, die in der Höhe des Papillarkörpers und der subpapillären Schicht von dem nutritiven Kappillarenumspinnungsnetz der Haartrichter und des Arrector pili ihren Ausgang nehmen". Weiter sagt Nobl: „Die Exsudatherde resultieren in erster Linie aus der Anstauung kleiner einkerniger Rundzellen, proliferierender Bindegewebselemente und in geringer Zahl aus Plasmazellen. An den Säumen Mastzellen. Degenerationsvorgänge, wie solche den bazillären Formen der Hauttuberkulose zukommen und in der Verkäsung ihren klassischen Ausdruck finden, habe ich in Schnittreihen dieser Läsionsformen nicht auffinden können. Auch dann nicht, wenn die einzelnen Herde in ihrer Gänze durchmustert werden." Nach Nobl ist die Epithelschicht stark in den entzündlichen Exsudationsprozeß mit hineingezogen und in einen Proliferationszustand gesetzt, also sekundär verändert.

Nur in seinem ersten Fall konnte Nobl nach 7 Tagen streng perifollikulär angeordnete knötchenförmige Infiltrate mit spärlichen Riesenzellen nachweisen, sonst aus Rundzellen, gewucherten Spindelzellen, sowie Epithelioidzellen bestehende, die um die Gefäße angeordnet waren; gerade in diesem Falle hat es sich um die schubweise Entstehung eines Lichen scrophulosorum am Rumpf im Anschluß an die Einreibung gehandelt. Es muß also hier auch daran gedacht werden, daß die entfernt der Tuberkulose ähnliche Struktur auf der Provokation eines latenten Lichen scro-

phulosorum durch die Tuberkulinsalbeneinreibung beruht und die tuberkuloiden Veränderungen schon vorher bestanden haben. Auch in einem weiteren Herd, der 4 Wochen nach der Einreibung exzidiert worden ist, konnte Nobl tuberkulöse Strukturen nicht nachweisen. Tuberkelbazillen wurden niemals gefunden.

Das mikroskopische Bild, wie es Nobl beschreibt, entspricht also nur teilweise dem des Lichen scrophulosorum, zum Teil ist das natürlich dadurch bedingt, daß die Zeit, nach der die Exzisionen vorgenommen worden sind, nach den Untersuchungen von Zieler nicht ausreicht zur Entstehung charakteristischer tuberkulöser Strukturen. Ein wesentlicher Unterschied würde dann darin bestehen, daß nach Nobl die Veränderungen „streng an den Haarbalgapparat gebunden sind", während bei Lichen scrophulosorum das gesamte oberflächliche Gefäßnetz beteiligt ist, am stärksten allerdings dort, wo die reichlichsten Gefäße vorhanden sind, also um die Haarfollikel, viel weniger deutlich um Schweißdrüsenausführungsgänge und sonst.

Wir selbst möchten von unseren Untersuchungen nur die Fälle verwerten, bei denen gleichzeitig die Stellen der Tuberkulinsalbeneinreibung mikroskopisch haben untersucht werden können.

Was unsere Untersuchungen anlangt, so haben sie beim Lichen scrophulosorum die bekannten Befunde ergeben, höchstens könnten auch wir betonen, daß wir bei klinisch typischem Lichen scrophulosorum das isolierte Vorkommen der von Klingmüller als häufig betonten uncharakteristischen Veränderungen verhältnismäßig selten gesehen haben. Jedenfalls aber kommen sie auch nach unseren Erfahrungen sicher vor bei völligem Fehlen tuberkulöser Strukturen. Wir weisen hierauf deswegen hin, weil wir ähnliche Verschiedenheiten im histologischen Bau auch bei Tuberkulinsalbeneinreibung gefunden haben.

Auf die klinischen Befunde wollen wir hier nicht näher eingehen, da dies schließlich nur eine Wiederholung schon bekannter Dinge bedeuten würde. Wir bringen genauer nur die histologischen Ergebnisse, weil sie für die prinzipielle



Auffassung ihrer Bedeutung mit Rücksicht auf die Befunde von Nobl und seine daraus gezogenen Schlüsse allein in Frage kommen.

I. I. B. 5 Jahre alt ♂. Spina ventosa des linken Mittel- und des rechten Ringfingers. Multiple Drüsen. Multiple Scrophulodermata an Gesicht, Händen, Armen und Beinen Lichen scrophulosorum des gesamten Rumpfes.

Tuberkulinsalbeneinreibung an klinisch gesunder Haut des Rückens und in einem Lichen scrophulosorum-Herd der Brust. Ausbildung stark pustulöser Effloreszenzen („Acne scrophulosorum") an beiden Stellen, zum Teil über die eingeriebene Stelle hinausreichend. Exzision aus dem Herde an der Brust nach 4 Tagen und aus dem Herde am Rücken nach 3 Wochen. Ein Auftreten neuer Herde fern von der Einreibungsstelle wurde nicht bemerkt, also auch nicht das Erscheinen neuer Herde von Lichen scrophulosorum.

Mikroskopisch ergab sich nach 4 Tagen eine geringe, aber deutliche Ansammlung von Rundzellen und wenigen Leukozyten um die erweiterten Gefäße bis in die Subkutis hinab, sodann vorwiegend rundzellige Infiltrate um die Gefäße der oberen Kutisabschnitte in herdförmiger Anordnung besonders im Anschluß an Follikel, die zum Teil aber völlig unverändert erscheinen; Schweißdrüsenausführungsgänge sind seltener betroffen. An den Mündungen der hauptsächlich befallenen Follikel sieht man intraepidermoidale Pustelbildung; an solchen Stellen zeigt sich ein deutliches Ödem der die Pustel begrenzenden Epidermisabschnitte und des darunter liegenden infiltrierten Kutisbezirkes, der reichlich mit gelapptkernigen Leukozyten durchsetzt ist. Der Pustelinhalt besteht fast ausschließlich aus gelapptkernigen Leukozyten, Kerntrümmern und mäßig viel abgestoßenen Epithelien. Die sonstigen, ganz überwiegend rundzelligen, perifollikulären und auch von den Follikeln unabhängigen, den Gefäßen folgenden Infiltrate sind zweifellos älteren Datums und entsprechen dem klinischen Lichen scrophulosorum; tuberkulöse Strukturen ließen sich nirgends nachweisen.

II. I. M. 9 Jahre alt ♀. Lupus vulgaris nasi. Deutliche Reaktion nach Pirquet-Impfung. Kein Lichen scrophulosorum, auch nicht nach subkutanen Tuberkulingaben, die zu allgemeinen und örtlichen Reaktionen des Lupus geführt hatten. Salbeneinreibung an der Brusthaut mit sehr geringer follikulärer Reaktion. Exzisionen aus diesem Herde nach 8 Tagen und 4 Wochen.

Mikroskopisch zeigt die 8 Tage alte Stelle einzelne kleine von Hornschicht bedeckte Pusteln an Lanugohaarfollikeln lokalisiert. Der Inhalt dieser Pusteln besteht aus mäßig viel gelapptkernigen Leukozyten, Rundzellen und abgestoßenen Epithelien; der Prozeß ist bereits im Rückgang. Die eitrige Infiltration reicht unter teilweiser Zerstörung der Haarscheiden bis in die Tiefe der Follikel. Auch in dem benachbarten



Gewebe des Papillarkörpers und ebenfalls zwischen den Zellen des Rete Malpighii sind einzelne gelapptkernige Leukozyten und Rundzellen zu finden. Hie und da unter dem Epithel uncharakteristische Zellansammlungen, meist aus Rundzellen bestehend, sonst aber perivaskuläre rundzellige Infiltrate des Papillarkörpers und der obersten Kutisschichten. Tuberkelartige Anordnung oder reichliche Epithelioidzellen finden sich nirgends.

III. B. B. 14 Jahre alt ♀. Lupus vulgaris der Nase. Kein Lichen scrophulosorum, auch nicht nach mehrfacher subkutaner Alt-Tuberkulininjektion mit Fieber und Herdreaktion des Lupus. Tuberkulinsalbeneinreibung unterhalb der Brustwarze — mäßig starke Reaktion. Exzision nach 12 Tagen. Bei schwacher Vergrößerung zeigen sich die Veränderungen vorwiegend um die Schweißdrüsenausführungsgänge lokalisiert, während die Follikel zum Teil nur wenig oder gar nicht beteiligt sind. Am Epithel sieht man an den Stellen stärkster Veränderung wie in den früheren Stadien eine Durchsetzung mit mäßig vielen gelapptkernigen Leukozyten, die auch in den Infiltrationen des Papillarkörpers gefunden werden und zwar um so zahlreicher, je näher diese der Epidermis liegen. An diesen Stellen zeigt das Epithel eine gewisse Aufquellung der Zellen, hie und da sogar ein umschriebenes Ödem, das vom stark gelockerten Papillarkörper auf die Epidermis übergreift. In der Regel sieht man daneben z. B. an Schweißdrüsengängen Hohlräume, die größtenteils mit gelapptkernigen Leukozyten gefüllt sind; zum Teil finden sich an solchen Stellen reichlich leukozytenhaltige Krusten vor in parakeratotischer Hornschicht. Diese Veränderungen entsprechen also den anfangs vorhandenen follikulären Pusteln. Sonst sind die Veränderungen des Epithels, wie dort, sekundärer Natur. Während die dem Epithel dicht anliegenden Infiltrate eine reichliche Durchsetzung mit Eiterkörperchen zeigen, sind die in der oberen Kutisschicht liegenden fast nur aus Rundzellen und Epithelioidzellen zusammengesetzt (die größeren Herde! die kleineren bestehen nur aus Rundzellen), in denen bereits eine Bildung von Riesenzellen erkennbar ist. Im Papillarkörper und den oberen Schichten der Kutis zeigt sich überall eine sehr ausgesprochene Erweiterung der Gefäße, insbesondere der Lymphgefäße, die in den tieferen Schichten fehlt, ebenso wie hier (Schweißdrüsenknäuel) besondere Veränderungen sich nicht nachweisen lassen.

IV. T. S. 16 Jahre alt, ♀. Lupus vulgaris nasi. Scrophuloderma am Kinn. Kein Lichen scrophulosorum, auch nicht nach starker Allgemeinreaktion (38·9°) mit Lokalreaktion an den Herden und Impfstellen (Pirquet). Tuberkulinsalbeneinreibung, die schwach positiv ausfiel. Nach 16 Tagen und 6 Wochen Exzision.

In der 16 Tage nach der Einreibung von der Brusthaut exzidierten Stelle waren die Veränderungen in der Nähe des Epithels ziemlich uncharakteristische rundzellige Infiltrationen, denen mäßig epithelioide Zellen beigemengt waren und die sich hauptsächlich an Haarfollikel und Schweißdrüsenausführungsgänge anschlossen. Die perivaskulären Infiltrate



setzten sich von hier aus in die Tiefe fort und hatten mehrfach und zwar in der Mitte der Kutis zu tuberkuloiden Bildungen mit reichlichen epithelioiden und zum Teil auch mit Riesenzellen geführt. Auch hierbei handelt es sich meist um Gefäße, die in der Nähe der Follikel und Schweißdrüsen liegen.

V. Der gleiche Fall wie Nr. 1.

Ein wesentlich anderes Verhalten als die 4 Tage alte Stelle zeigte der 3 Wochen nach der Einreibung exzidierte Herd. In sämtlichen Präparaten ist die typische tuberkulöse Struktur deutlich erkennbar; nur fehlt auch hier die zentrale Nekrose — Verkäsung — der Tuberkel, die ja auch beim Lichen scrophulosorum zu den größten Seltenheiten gehört. Überall sind typische Tuberkel zu sehen; für gewöhnlich ist ihre Lage ziemlich oberflächlich, dicht unterhalb des Epithels, meistens vom Haarbalg ausgehend, seltener von den Schweißdrüsenausführungsgängen. Was die Zusammensetzung dieser Plasmome anlangt, so bestehen sie vorwiegend aus epithelioiden Zellen mit Rundzellen (auch Plasmazellen, besonders in den Randabschnitten) vermengt, mit einer oder mehreren Langhansschen Riesenzellen darin. Das Bindegewebe ebenso wie das elastische Gewebe ist in den größeren Zellhaufen nur in Spuren anzutreffen. Neben diesen kompakteren, mehr rundlichen Zellansammlungen kommen in der eigentlichen Kutis und auch im Papillarkörper streifenförmige oft nur aus einer oder wenigen Zellagen von meist Rundzellen bestehende, um die kleineren Gefäße angeordnete Herde vor, während die tiefer gelegenen Gefäße nicht regelmäßig perivaskuläre Infiltrationen zeigen, die sich aber gelegentlich noch in der Tiefe der Subkutis nachweisen lassen. Das Epithel zeigt an seiner Oberfläche zum Teil noch Krusten und leichte Parakeratose. Unter den Krusten und auch sonst mehrfach ist die Epithellage nur zu einigen Zellreihen reduziert, der Papillarkörper verstrichen. Hier handelt es sich zweifellos um abgeheilte pustulöse Effloreszenzen, die eine tiefere Zerstörung bedingt hatten als die nach 4 Tagen (s. o.) erkennbaren Pusteln. Auch unter dem Narbenepithel findet sich zum Teil unabhängig von Follikeln oder Schweißdrüsenresten, die vielleicht zugrunde gegangen sind, tuberkuloides Gewebe. Dafür, daß die durch die Salbeneinreibung bedingte Pustulation sich auch unabhängig von Follikeln und Schweißdrüsenmündungen entwickelt habe, liegen Anhaltspunkte nicht vor.

Wir haben hier also in dem Lichen scrophulosorum, der allerdings nicht unbehandelt untersucht worden ist, tuberkulöse Strukturen nicht nachweisen können (Siehe Nr. I), während in anscheinend gesunder Haut sich reichlich tuberkulöses Gewebe 3 Wochen nach der Salbeneinreibung entwickelt hatte. Man könnte natürlich daran denken, daß es sich um eine Provokation eines latenten Lichen scrophulosorum handle. Dagegen spricht nicht nur der erwähnte klinische Verlauf und der histologische Befund an der Stelle des Lichen scrophulosorum nach 4 Tagen,

sondern auch der geschilderte Befund selbst. Dieser ist zwar dem Lichen scrophulosorum ähnlich, zeigt aber die tuberkulösen Strukturen so überwiegend lokalisiert an Follikeln und Schweißdrüsenmündungen, wie wir das bei ähnlich starker Ausbildung beim Lichen scrophulosorum kaum finden. Sodann sind die perivaskulären Zellansammlungen in den tieferen Schichten der Haut vollkommen uncharakteristisch und gleichen den allerdings stärker ausgebildeten von I. Außerdem entsprechen die durch die AT-Einreibung erzeugten Veränderungen in ihrem Charakter vollkommen jenen, die wir nach ähnlichen Zeiten von Pirquet-Impfungen kennen (Zieler). Es scheinen hier also die Veränderungen, die man auf einen klinisch erkennbaren (I) bzw. latenten (V) Lichen scrophulosorum beziehen kann, dem Typus I Klingmüllers zu entsprechen, während die AT-Einreibung echte tuberkulöse Strukturen erzeugt hat. Zuzugeben ist natürlich, daß der Lichen scrophulosorum in verschiedenen Herden desselben Kranken verschiedene (typische und atypische) Strukturen zeigen kann.

VI. A. B. 15 Jahre alt, ♀. Lupus vulgaris faciei seit dem elften Lebensjahre. Kein Lichen scrophulosorum, auch nicht bei fieberhafter Tuberkulinreaktion. Tuberkulinsalbeneinreibung links am Bauch etwas über Nabelhöhe. Am nächsten Tage nur ganz schwache follikuläre Knötchen. Nach 3 Wochen Exzision aus der eingeriebenen Stelle.

Das Epithel zeigt keine bemerkenswerten Veränderungen. Überall im Papillarkörper und in den oberen Kutisschichten geringfügige streifen- und bandförmige rundzellige Infiltrate längs der Blut- und Lymphgefäße. Nur an den Follikeln und Schweißdrüsen reichen die Infiltrate etwas tiefer und sind zum Teil auch stärker entwickelt. Ausgebildete Epithelioidzellen sind nicht vorhanden, Riesenzellen fehlen vollkommen, ebenso nirgends Gebilde, die entfernt an einen Tuberkel erinnern könnten, Die Veränderungen entsprechen also im ganzen dem Typus 1 von Klingmüller (s. o.).

VII. Der gleiche Fall wie Nr. II.

Auch die Schnitte aus der 4 Wochen nach der Einreibung exzidierten Stelle zeigen eine vorwiegend rundzellige Infiltration im Anschlusse an die Gefäße des Papillarkörpers und der oberen Kutisschichten mit stärkerer Beteiligung der Gegend der Haarfollikel und der Schweißdrüsen. In diesen Infiltrationen finden sich zuweilen ohne besondere Anordnung Epithelioid- und Riesenzellen, ebenso im Bereiche der Follikel und um die Schweißdrüsenausführungsgänge, aber hier meist zu kleinen „Tuberkeln" angeordnet, die zum Teil in ihrer Peripherie nur sehr geringe Rundzellenansammlungen erkennen lassen, zum Teil aber auch nackt erscheinen. Die Veränderungen sind wesentlich weniger stark ausgebildet als im Falle VIII entsprechend den auch klinisch bedeutend schwächeren



Erscheinungen. Die Veränderungen beschränken sich auch hier in der Hauptsache auf die oberflächlichen Partien, während die tieferen Schichten der Kutis und Subkutis verschont geblieben sind.

VIII. Der gleiche Fall wie Nr. IV.

Bei der Exzision nach 6 Wochen ist die Verteilung der Veränderungen die gleiche; ihr Charakter aber ist ein etwas anderer, insofern als direkt unter dem Epithel um Follikel und Schweißdrüsenausführungsgänge herum flache ausgedehnte Infiltrate sich finden, die fast ausschließlich aus epithelioiden und Riesenzellen bestehen. Kleinere ähnliche „Tuberkel" mit stärkerer randständiger Ansammlung von Rundzellen und einzelnen Plasmazellen finden sich auch in der Tiefe bis in die Schweißdrüsenknäuel hinab; perivaskuläre Infiltrate unabhängig von diesen tuberkuloseähnlichen Bildungen sind weniger ausgesprochen als in den frischen Veränderungen. In der Subkutis fehlen deutliche Veränderungen.

Hier sind also die ausgesprochen tuberkuloseähnlichen Veränderungen so gut wie ausschließlich im Anschlusse an Follikel und Schweißdrüsenausführungsgänge entstanden, also dem Wege des Tuberkulins folgend.

IX. P. A. 11 Jahre alt ♀. Lupus vulgaris der Wange und des rechten Handrückens. Die Pirquet-Impfung fällt mäßig stark aus. Der Tuberkulinsalbeneinreibung folgt deutliche Reaktion. Nach 5 Monaten Exzision der nicht übermäßig starken Reaktion, die bis zur Exzision an ihrer geringen Schuppung deutlich erkennbar war und in der Zwischenzeit mehrfach auf subkutane Tuberkulinjektionen örtlich reagiert hatte. Kein Lichen scrophulosorum, auch nicht während der örtlichen Reaktion des Lupusherdes und der Tuberkulinsalbeneinreibungsstelle erkennbar.

Der mikroskopische Befund ergab kaum Veränderungen des Epithels mit Ausnahme einer sehr geringen Schuppung. Die Gefäße des Papillarkörpers und in der obersten Kutisschicht zeigten eine deutliche Rundzelleninfiltration von wechselnder Stärke, am deutlichsten und auch in größerem Umkreis um die Gefäße in der Umgebung der Haarfollikel. Die Beteiligung der Schweißdrüsengänge war hier nicht so deutlich als in den bisher beschriebenen Fällen. Abgesehen von den Follikelmündungen waren in den oberen Schichten die Gefäße ziemlich gleichmäßig beteiligt. Eine herdförmige Anordnung der rundzelligen Infiltrate fand sich an einzelnen Stellen, nirgends aber das Gefüge eines Tuberkels.

Trotzdem nun klinisch die Veränderungen nicht sehr ausgesprochen gewesen waren, konnten doch in der Tiefe der Kutis um Schweißdrüsengänge und Knäuel noch zum Teil recht deutliche rundzellige Infiltrationen an deren Gefäßen nachgewiesen werden.



Zusammenfassend können wir sagen, daß die nach Tuberkulinsalbeneinreibung auftretenden Veränderungen bei Tuberkulösen in der Hauptsache von den Follikelmündungen und Schweißdrüsenausführungsgängen ausgehen und sich auf dem Wege der perivaskulären Lymphräume weiter ausbreiten. Sie können sich also darin sehr deutlich vom echten Lichen scrophulosorum unterscheiden, so daß auch das anatomische Bild uns Rückschlüsse auf die Entstehung (hämatogen oder exsogen) erlauben kann, wenigstens in einer Reihe von Fällen (V, VII). In anderen ist die Entscheidung rein histologisch nicht möglich. Je nach der Dauer nach der Einreibung sind die Veränderungen uncharakteristisch oder deutlich tuberkulös in ähnlicher Weise, wie man es von den Veränderungen nach Pirquet-Impfungen kennt. In einer Reihe der Fälle (Nr. I, V, IX) waren nicht nur in den oberflächlichen Schichten der Haut derartige Veränderungen vorhanden, sondern sie erstreckten sich bis in die Tiefe der Kutis, zum Teil sogar bis in die Subkutis, allerdings in wesentlich geringerer Ausbildung. Diese in der Regel uncharakteristischen perivaskulären Infiltrationen zeigten keine bestimmte Lokalisation, sondern folgten überhaupt den Gefäßen entsprechend ähnlichen, aber etwas stärker ausgebildeten Veränderungen der oberen Kutisschichten. In einzelnen Fällen schienen sich diese Veränderungen sogar von den nach Salbeneinreibung entstandenen „tuberkulösen" Strukturen sowohl mit ihrer sehr diffusen Ausbreitung als auch im Charakter der Veränderungen zu unterscheiden, Es war etwa das Bild eines Lichen scrophulosorum vom Charakter des ersten von Klingmüller geschilderten Typus und daneben die durch die Tubekulinsalbeneinreibung bedingte „Tuberkulose". Klinisch war dabei ein Lichen scrophulosorum nur bei I erkennbar gewesen. Im Falle IV waren die diffusen Veränderungen deutlicher entwickelt im Ausschluß an die Schweißdrüsen und Follikel; im Falle VI boten sie fast ganz das Bild des Typus I Klingmüllers und waren von diesem eigentlich nicht zu unterscheiden.

Die Entscheidung ist hier natürlich außerordentlich schwer, ob es sich um Veränderungen an einem schon bestehenden Lichen scrophulosorum handelt. Anatomisch können wir

das leider nicht entscheiden, da mit Ausnahme eines Falles, auf den wir noch zurückkommen „gesunde" Haut nicht hat untersucht werden können. Klinische Anhaltspunkte für das Bestehen eines Lichen scrophulosorum haben sich in den betreffenden Fällen durch die Tuberkulinprüfung zwar nicht ergeben, mit Sicherheit aber kann es nicht ausgeschlossen werden. Daß eine solche Kombination trotzdem vorliegt, könnte vielleicht vermutet werden, da in einigen Fällen (VI, IX) die Veränderungen, wenn sie auch mehr der Gegend der Follikel und der Schweißdrüsen entsprachen, nicht herdförmig, wie nach Salbeneinreibung, sondern diffus verteilt waren wie bei Lichen scrophulosorum.

Bei einem Fall (Nr. IV), bei dem in den oberflächlichen Schichten tuberkulöse Veränderungen sehr deutlich waren, wenigstens in den späteren Stadien, und bei dem sich neben den geschilderten auch diffuse Veränderungen durch die ganze Kutis zeigten, war bei den früheren Untersuchungen trotz genauester Beobachtung niemals ein Lichen scrophulosorum festzustellen gewesen. Bei einer Aufnahme 2 Jahre nach den beschriebenen Untersuchungen traten nach einer von Fieber begleiteten Tuberkulininjektion in der Rückenhaut die Follikel ganz diffus etwas deutlicher hervor, allerdings ohne daß man von einer typischen Herdreaktion hätte reden können. Die mikroskopische Untersuchung eines Hautstückes aus der Rückengegend gab nun ein Bild vom Typus I. Klingmüller's, also eine diffuse perivaskuläre Rundzellenansammlung in meist streifenförmiger Anordnung bis in die Subkutis hinein; epithelioide Zellen gelegentlich mit 2 bis 4 Kernen fanden sich nur ganz vereinzelt.

Wir können natürlich daraus nicht schließen, daß die gleichen Veränderungen auch schon 2 Jahre vorher vorhanden gewesen sind; die Art dieser eigentlich recht regelmäßig bei fast sämtlichen Fällen beobachteten Veränderungen läßt mindestens an die Möglichkeit denken, daß sie auch vor den Tuberkulinsalbeneinreibungen bestanden hatten. Ist das der Fall, wozu natürlich weitere Untersuchungen an „normaler" Haut nötig wären, so würden wir in unseren Untersuchungen im wesentlichen eine Kombination äußerer Tuberkulineinwirkung

mit hämatogener atypischer „Tuberkulose" haben. Selbstverständlich können im Prinzip derartige Veränderungen auch die Folge der Tuberkulinsalbeneinreibung sein, da aus äußeren Gründen leider nicht gleichzeitig gesunde und eingeriebene Haut untersucht werde konnte. Das völlige Ausbleiben einer örtlichen Reaktion an einer „gesunden" Haut würde mehr in diesem Sinne sprechen. Die an Follikelmündungen und Schweißdrüsenausführungsgängen lokalisierten Prozeße sind zweifellos eine Wirkung äußerer Tuberkulinanwendung; diese kann aber selbstverständlich auch zur Verstärkung schon vorhandener Veränderungen, wie sie mit Sicherheit im Falle I und vielleicht auch im Falle IV vorliegen, führen. Im Falle I war es besonders auffällig, daß die auf den vorher bestehenden Lichen scrophulosorum zu beziehenden Prozesse mehr diffus angeordnet und von uncharakteristischem Bau waren, während die durch örtliche Tuberkulinsalbeneinwirkung bedingten Veränderungen typisch tuberkulöse waren.

Wenn also auch nach Tuberkulinsalbeneinreibungen Veränderungen an der Haut entstehen, die klinisch und anatomisch Herden von Lichen scrophulosorum außerordentlich gleichen können, so ist die Änlichkeit doch nicht größer als in solchen Fällen, in denen z. B. Klingmüller (6) und Jadasohn (4) nach Einspritzung TB-haltiger Tuberkuline eine lupusähnliche, aber spontan heilende Erkrankung haben entstehen sehen. Der Lichen scrophulosorum ist stets eine über größere Körperflächen ausgebreitete Dermatose die sich schubweise weiter ausdehnen kann, während die an Tuberkulinsalbeneinreibungen sich anschließenden, einem Lichen scrophulosorum ähnlichen Veränderungen stets auf die eingeriebene Stelle oder ihre nächste Nachbarschaft beschränkt bleiben. Die von Moro und Nobl beschriebenen Fälle von Auftreten eines Lichen scrophulosorum in Schüben nach Tuberkulinsalbeneinreibung hängen nur insofern mit dieser zusammen, als sie dem Sichtbarwerden eines Lichen scrophulosorum nach subkutaner AT-Zuführung entsprechen. Sie sind also nicht durch die Salbeneinreibung entstanden, sondern provoziert. Besonders deutlich ist das im Falle I von Nobl erkennbar. Hier scheint auch Nobl anzunehmen, daß schon vor der Tuberkulinsalbenein-

reibung auf einen latenten Lichen scrophulosorum zu beziehende Veränderungen vorhanden gewesen sind, wofür auch nach der Krankengeschichte klinische Momente sprachen. Es liegt deshalb nicht der geringste Grund vor, den Lichen scrophulosorum als eine tuberkulotoxische Dermatose zu bezeichnen.

Literatur.

1. Balzer, F. et Sevestre. Lichen scrophulosorum presque généralisé. Bull. de la soc. de dermat. 6. V. 1909. p. 181. — 2. Bandelier und Röpke. Die Klinik d. Tuberk. 2. Aufl. 1912. — 3. Ehrmann und Fick. Comp. d. Histopath. d. Haut. 1913. — 4. Jadassohn, J. Die Tuberkulose der Haut. Handbuch der Hautkrankheiten, herausg. von Mraček. Bd. IV. 1. 1907. — 5. Derselbe. Einige Erfahrungen über lokale Reaktionen mit Moroscher Tuberkulinsalbe bei Hauttuberkulose, Tuberkuliden, Syphiliden und Lupus erythematodes. Dieses Archiv. 1912. Bd. CXIII. p. 479. — 6. Klingmüller, V. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Dieses Archiv. 1904. Bd. LXIX. p. 167. — 7. La Mensa, N. Lichen scrophulosorum mit generalisierter Dornenbildung. Dieses Archiv. 1910. Bd. CIII. p. 218. — 8. Lesseliers. Contribution à l'étude du lichen scrophulosorum. Ann. de dermat. 1906. p. 897. — 9. Leszczyński, R. v. Über eine Lichen scrophulosorum - Eruption nach Tuberkulinimpfung. Dieses Archiv. 1909. Bd. XCVII. p. 193. — 10. Lewandowsky, A. Experimentelle Studien über Hauttuberkulose. Dieses Archiv. 1909. Bd. XCVIII. p. 335. — 11. Derselbe. Lichen scrophulosorum. Demonstrationsabend im Krankenh. St. Georg, Hamburg. 8. IV. 1911. Dieses Archiv. 1912. Bd. CXII. p. 415. — 12. Lier, W. Über Tbk.-Nachweis bei Hauterkrankungen. Med. Klinik. 1910. Nr. 37. p. 1453. — 13. Lipschütz. Lichen scrophulosorum. Wiener dermat. G. 26. V. 1909. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1909. Bd. XLIX. p. 446. — 14. Moro, E. u. Doganoff, A. Zur Pathogenese gewisser Integumentveränderungen bei Skrofulose. Wiener klin. Woch. 1907. Nr. 31. p. 933. — 15. Moro, E. Klinische Ergebnisse der perkutanen Tuberkulinreaktion. Brauers Beiträge z. Klinik d. Tuberk. 1909. Bd. XII. p. 207. — 16. Derselbe. Über eine diagnost. verwertb. Reakt. d. Haut auf Einreib. m. Tuberkulinsalbe. Münchn. med. Woch. 1908. Nr. 5. p. 216. — 17. Nobl, G. Zur Pathogenese des Lichen scrophulosorum. Dermat. Zeitschr. 1908. Bd. XVI. p. 205. — 18. Oppenheim, M. Über Hautveränderungen Erwachsener im Anschluß an die Pirquetsche Reaktion. Wiener klin. Woch. 1907. Nr. 32. p. 974. — 19. Weber. F. P. Lichen scrofulosorum imitating psoriasis. R. soc. of med. Dermat. sect. 20. IV. 1911. Brit. j. of dermat. 1911. p. 158. — 20. Riecke, E. Lichen scrophulosorum. Handbuch der Hautkrankheiten, herausg. von Mraček. 1907. Bd. IV. 1. — 21. Scherber. Lichen scrophulosorum. Wiener dermat. G. 26. V. 1909. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1909. Bd. XLIX. p. 447. — 22. Zieler, K. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der „toxischen" Tuberkulosen der Haut. Dieses Archiv. 1910. Bd. CII. p. 37 u. 257.

Eingelaufen am 2. Januar 1914.



Aus der Königlichen dermat. Universitätsklinik zu Breslau.
(Direktor: Geheimrat Prof. Neisser.)

Trachom und Gonorrhoe.

Von Dr. **M. Salzmann,**
Assistenten der Klinik.

Seit der Entdeckung der „Trachomkörperchen" durch Halberstaedter und v. Prowazek (57) und der sofortigen Bestätigung dieser Befunde durch Greef (37—40) hat die Frage der Beziehungen des Trachoms und der sogenannten „Einschlußblenorrhoe" zu bakteriellen Erkrankungen, neben denen sie gleichzeitig vorkommen, viele Autoren beschäftigt.

Hauptsächlich ließ das häufige gemeinsame Vorkommen von Einschlüßen mit Gonokokken an eine Beziehung zwischen beiden denken.

Herzog hat sich ganz besonders dieser letzten Frage angenommen und in einer Reihe von Arbeiten (71—80) den Beweis zu erbringen gesucht, daß diese Beziehungen existieren. Er gehts oweit, die Einschlüsse für nichts anderes als Gonokokken anzusprechen, die nur im Lauf der Zeit durch Anpassung und Abschwächung ihrer Virulenz Formen angenommen haben, die wir nicht mehr als Gonokokken zu erkennen gewohnt sind.[1])

Herzogs Ansicht hat wenig Anhänger gefunden. Der Widerspruch, der sich gegen die Identifizierung von Trachom und Gonorrhoe erhob, war fast ein allgemeiner und nur mehr oder weniger scharf in Form und Präzisierung. Die Befunde Herzogs resp. die daraus gezogenen Schlüsse haben von so vielen Seiten eine Ablehnung erfahren, daß es fast unnötig erscheint, die große Mengen von Gründen, die gegen seine Hypothesen angeführt wurden, nochmals zu wiederholen und die Unter-

[1]) Ähnlich hält Williams (zitiert nach Noguchi und Cohen, (1891) die Einschlüsse für Involutionsformen des Koch-Weckschen Bazillus!



suchungen und Experimente, die zur Klärung der Frage schon angestellt und veröffentlicht sind, um einige weitere zu vermehren. Trotzdem macht eine neue Arbeit Herzogs (80), in der er seine früheren Veröffentlichungen wiederholt und ergänzt und wieder mit aller Energie für die Einheitlichkeit der trachomatösen und gonorrhoischen Infektion eintritt, ein neues Eingehen auf diese Frage notwendig und ich habe mich, einer Anregung meines hochverehrten Chefs, Herrn Geh. Medizinalrat, Prof. Dr. A. Neisser folgend, gerne dieser Arbeit unterzogen.

Herzog führt in seiner neuesten Arbeit „Über die Involutionsformen des Gonokokkus Neisser und ihre Rolle als intraepitheliale Zellparasiten“ folgendes aus:

Gestützt auf zwei Beobachtungen Jadassohns und die Autorität Fingers und Toutons, sei im Gegensatz zu Neisser, Bumm, Wertheim und anderen daran festzuhalten, daß von einer chronischen Gonorrhoe eine von Anfang chronisch beginnende Infektion erfolgen kann. Diese erklärt sich nicht aus der individuellen Disposition und körperlichen Verfassung des Infizierten, sondern durch Änderungen im Virulenzgrad der Gonokokken, die nicht nur für ihren momentanen Träger, d. h. relativ, wie Jadassohn annimmt, sondern absolut abgeschwächt sind. Die Tatsache, daß chronische Gonorrhoeen nicht immer wieder chronische Erkrankungen, sondern häufig nach typischer kurzer Inkubationszeit akut einsetzende und verlaufende Gonorrhoen erzeugen, stehe damit nicht im Widerspruch, da der Gonokokkus bei seiner enormen Schnellwüchsigkeit in diesen 2—3 Tagen nicht nur reichlich Zeit habe, sich genügend zu vermehren, sondern auch seine alte Virulenz auf diesem ihm am besten zusagenden Nährboden wieder zu erlangen. Auf der anderen Seite werden die Gonorrhoefälle mit nachgewiesermassen ungewöhnlich langer Inkubation unserem Verständnis nähergerückt, wenn man bedenkt, daß die absolut abgeschwächten Gonokokken unter gewissen Umständen doch erst in einer Reihe von Generationen ihre alte Virulenz wieder gewinnen können.

Die Reaktion des Körpers auf die Infektion und das Chronischwerden der Gonorrhoe gestaltet sich nach Herzog so, daß anfangs im Stadium des heftigen Reizes durch die vollvirulenten Gonokokken eine akute Entzündung mit starker Sekretion und Leukozytenemigration einsetzt. Die Gonokokken werden zum Teil von den Phagozyten aufgenommen und vollkommen abgebaut, ein anderer Teil wird direkt mit dem Sekretionstrom entfernt. In den Fällen, in denen die Leukozyten im Kampfe unterliegen, kommt es entweder zur Gewebseinschmelzung oder zur erneuten Leukozytenemigration, bis alle stark leukotaktisch wirkenden Substanzen entfernt sind. Aus den auf der Walstatt gebliebenen Leukozyten werden aber nicht nur vollvirulente Gonokokken, sondern



auch abgeschwächte, teilweise abgebaute, involvierte Keime frei. Diese können sich nun ihrerseits wieder zu virulenten Keimen regenerieren, um dann einen erneuten Leukozytenansturm hervorzurufen; erfolgt aber eine „derartig weitgehende Regeneration der partiell bakteriolysierten Gonokokkenkeime nicht unmittelbar nach ihrem Freiwerden in die Sekretflüssigkeit hinein, so unterbleibt, da größere Mengen von die entzündliche Reaktion veranlassenden Bakterienproteinsubstanzen naturgemäß nur von den voluminösen Normalkeimformen bei deren Zerfall produziert werden können, und von depauperierten Formen nur nach Quantität wie nach toxischer Qualität reduzierte Proteinstoffe geliefert werden können, der Ansturm neuer, aus dem Mesenchymgewebe vordringender Leukozytenschwärme, und es entfällt damit mehr oder weniger die Möglichkeit, daß diese unvollständig bakteriolysierten, nicht unmittelbar zur Normalform zurückschlagenden Keimformen auf dem Weg der Phagozytose durch leukozytäre Elemente von der Schleimhaut entfernt werden. Diese involvierten Keimformen werden nun entweder mit dem Sekretstrom enfernt, oder sie werden ins subepitheliale adenoide Gewebe verschleppt, wo sie eine chronisch proliferative Entzündung hervorrufen, oder aber sie werden von den Epithelien aufgenommen.

Die Epithelien haben nämlich, wie Herzog nach Metschnikoffs Anschauungen und einigen Beobachtungen annimmt, ausgesprochen phagozytäre Eigenschaften. Sie haben aber im Lauf der Entwicklung diese Fähigkeit zum Teil wieder eingebüßt, so daß sie praktisch jetzt noch zur Phagozytose, nicht aber mehr zum völligen Abbau der aufgenommenen Körper befähigt sind. Die in ihnen eingeschlossenen Keime, die vom Normaltypus des Gonokokken manchmal bis zur Unkenntlichkeit abweichen, unterliegen hier also keiner weiteren Auflösung, sondern erholen sich unter steigender Vermehrungstendenz, ohne allerdings die Stammform des Gonokokkus wieder anzunehmen. Sie bleiben Involutionsformen und pflanzen sich als solche fort. Zerfällt die Epithelzelle infolge der schädigenden Stoffwechselprodukte ihrer Insassen, oder wird sie von deren zunehmender Masse direkt gesprengt, so werden die Schädlinge wieder von Epithelzellen aufgenommen, da sie keinen starken leukotaktischen Reiz ausüben, der ihre Eliminierung auf anderem Wege zur Folge hätte.

Die Leukozyten haben nach Herzog nur ausnahmsweise die Eigenschaft, solch depauperiertes Bakterienmaterial aufzunehmen, während die Epithelien vielleicht schon phagozytierend in Aktion treten, solange noch im Stadium der akuten Entzündung richtige Leukozytose stattfindet. Auch dann haben sie eben nur die Fähigkeit der Umwandlung von Gonokokken bis zum Grade der Involutionsformen.

Die Bilder, die als Chlamydozoen und Einschlüsse beschrieben sind, sind hinlänglich bekannt, um hier übergangen zu werden, erwähnen muß ich nur die weiteren zum Verständnis der Herzogschen Theorien notwendigen Befunde dieses Autors. Er hat in Gonokokkenreinkulturen



den Einschlußkörperchen genau gleiche Formen mit denselben Färbeeigentümlichkeiten bei 85 Stämmen im Laufe der Fortzüchtung gefunden und durch Übertragung in wechselnden Intervallen produzieren können. Außer dem schon früher bekannten Auseinanderweichen der Kokkenhälften, der Verkleinerung und Quellung der Kulturelemente, ihrer Umwandlung zu ungleichmäßigen, schlechter färbbaren und zum Teil überhaupt nicht mehr als wohlcharakterisierte Gebilde anzusprechenden Zerfallsprodukten, hat er bestimmt definierte Formen gesehen, die uns von den Trachomkörperchen bekannt sind. So beschreibt er die dort beobachteten Ring-, Null- und Achterformen, die Hanteln und endlich noch die leuchtend rot gefärbten Elementarkörperchen der Einschlußkörper, die zu klein sind, um noch eine genauere Struktur erkennen zu lassen.

Herzog erklärt diese Verkleinerung analog der Sporenbildung bei anderen Bakterien, als eine Entledigung von allem nicht unbedingt nötigen Ballast zum Zweck der Erhaltung der Art unter ungünstigen äußeren Umständen. Die beobachteten „Riesenformen" erklären sich dagegen durch eine Verringerung der Teilungsenergie bei Erhaltensein der Volumvermehrung. Auf neuen Kulturboden überimpft regenerieren sich diese Involutionsformen wieder zu „Normokokken", um dann dort allmählich sich wieder zu involvieren. Endlich erfolgt keine Regeneration mehr und die Kultur ist direkt als „Mikrogonkookken-Kultur" weiter impfbar, ohne daß dazwischen wieder normale Formen zur Beobachtung kämen. Ist dieses Stadium erreicht, so geht der Stamm in 4—5 weiteren Generationen ein.

Daß diese Formen nicht im Sekret der Gonorrhoe beobachtet werden, findet seine Erklärung in der „Bonität" der Wachstumsbedingungen dort. Sie kommen nur in den Zellen eingeschlossen vor, wo sie dem direkten Kontakt mit den frei zirkulierenden Körperflüssigkeiten entzogen sind und so gewissermaßen durch ihre eigenen Stoffwechselprodukte, die nicht genügend entfernt werden, leiden, ein Zustand, der Ähnlichkeit mit der Kultur aufweist.

Aber auch in anderen Punkten findet Herzog weitgehende Analogien zwischen Chlamydozoen und Mikrogonokokken. Wie jene durch Natrium taurocholicum lysiert werden, so konnte er auch bei diesen konstatieren, daß sie schon in 5%iger Konzentration in einer Stunde der Lösung anheimfielen, während Normokokken diese Eigenschaft nicht zeigen. Einen anderen praktischen Unterschied, der gegen die Identität von Gonokokken und Einschlußvirus ins Feld geführt wird, die Filtrierbarkeit des letzteren und die Tatsache, daß Gonokokken Bakterienfilter nicht zu passieren vermögen, will er nicht als einen prinzipiellen Unterschied gelten lassen, sie „hat mit der bakteriellen oder nicht bakteriellen Natur der durchgegangenen Lebewesen nichts zu tun, sie ist ferner nicht bedingt durch eine Kleinheit der Organismen, in dem Grade, daß dieselben invisibel sind." Für die Stellung im System darf jedenfalls das Fehlen oder Vorhandensein dieser Eigenschaft nicht verwertet werden.





Es ist Herzog außerdem gelungen, durch Infektion mit einer Gonokokkenreinkultur bei einem Kaninchen einen Schleimhautkatarrh mit reichlicher Leukozytenemigration zu erzeugen. Das betreffende Tier entleerte 24 Stunden nach der Impfung eine größere Menge dünnflüssigen Eiters aus der Lidspalte, als das verschließende Pflaster abgenommen wurde. Damit war allerdings die Reaktion abgelaufen. Herzog erklärt sie nur als graduell von der menschlichen Gonorrhoe verschieden. Die Infektion sei für das Tier pathogen gewesen, doch sei die Elimination des Erregers auf dem Wege der Eiterung eben prompter erfolgt, so daß ihr praktisch klinische Bedeutung nicht zukomme. Ob bei analogen Fällen überhaupt ein Mangel von Rezeptoren im Sinne Ehrlichs vorliege, oder ob hier nicht ganz andere Momente für das Mißlingen derartiger Impfversuche verantwortlich zu machen seien (die Unfähigkeit, die Bedingungen der natürlichen Infektion einer Schleimhaut im Experiment zu imitieren), läßt Herzog dahingestellt.

Seine Impfversuche mit Meningokokken und Drusestreptokokken an Kaninchen, Ratten und Mäusen ergaben rasch vorübergehende, aber immerhin deutliche Reaktionserscheinungen in Gestalt einer an Menge und Qualität veränderten Bindehautsekretion. Herzog beobachtete dabei, daß in dem entleerten Sekret massenhaft involvierte Keimformen vorhanden waren.

Als Schlußstein seiner Deduktionen hat Herzog endlich noch eine Impfung eines glaukomatösen Auges mit einer Gonokokkenreinkultur vorgenommen und es ist ihm gelungen, im Verlauf der typischen Gonoblenorrhoe, die sich entwickelte, das Auftreten von Chlamydozoeneinschlüssen zu beobachten.

So geschlossen die Beweiskette für Herzogs Theorie demnach scheint, so wenig überzeugend wirken seine Deduktionen bei genauerer Betrachtung.

Herzog begreift die Tatsache, daß sich die Neissersche Anschauung über die Infektion mit primär akuter resp. chronischer Gonorrhoe als Dogma fast allgemeine Anerkennung erzwungen habe, aus dem Umstand, daß sie „nicht an der Hand theoretischer Spekulationen ausgeklügelt, sondern auf dem realen Boden klinischer Tatsachen gegründet“ sei. Man muß sich bei diesem Satz unwillkürlich fragen, wie es in diesem Punkt mit den Herzogschen Darlegungen beschaffen ist. Und diese Überlegungen fallen nach meiner Ansicht sehr wenig zu gunsten seiner Anschauungen aus. Hier verbinden kühne Hypothesen die spärlichen Tatsachen, viele Glieder in der Kette harren noch der Nachprüfung oder der Bestätigung

und die gezogenen Schlußfolgerungen scheinen häufig nicht zwingend. Bei dem breiten Raum, den eben die Hypothese in Herzogs Arbeit einnimmt, ist es freilich ebenso unmöglich, sie exakt zu widerlegen, wie die Hypothesen exakt zu beweisen, um so mehr als Herzog selbst alle Gegengründe als „Harmlosigkeiten“ abfertigt.

Vor allem ist darauf hinzuweisen, daß noch nicht einmal Einstimmigkeit darüber erreicht ist, welche Befunde den „Einschlußkörperchen“ zuzurechnen sind, wie neben anderem besonders aus einer kritischen Würdigung der Tatsachen durch Greef (51) hervorgeht. Speziell Präparate, die Herzog von seinem Impffall in Heidelberg demonstrierte, sind von Lindner (115) als ganz bestimmt nicht den Trachomkörperchen zugehörig abgelehnt worden.

Das gesicherte, allgemein anerkannte Tatsachenmaterial über Einschlußaffektionen ist immer noch recht klein. Kurz zusammengefaßt beschränkt er sich auf Folgendes:

Das Vorkommen der Chlamydozoeneinschlüsse beim Trachom ist fast regelmäßig, wenigstens in frischen Fällen. Eine große Zahl von Autoren konnten die Befunde von Halberstaedter, v. Prowazek und Greef bestätigen.[1])

Anerkannt ist das Vorkommen der fraglichen Gebilde ferner bei Blenorrhoen von Neugeborenen, die unter einem der Gonokokkenblenorrhoe ähnlichen Bilde verlaufen. Auch hier ist die Zahl der Untersucher, die positive Befunde erhoben haben, groß. Ebenso sind die Einschlüsse von einer Reihe von Autoren im Genitaltraktus festgestellt worden, hier wie auf der Konjunktiva öfters zusammen mit Gonokokken.

Spärlicher sind die Angaben über ihr Auftreten bei anderen Affek-

---

[1]) Greef (37—50) und seine Mitarbeiter, Clausen (22, 23, 37, 39—42, 44), Frosch (39, 41, 44), Herford (68—70) und Wolfrum (167—170), Bertarelli und Cecchetto (10, 11), Böing (13), Bernheimer (8), Bartels (7), Botteri (16), Di Santo (25—27), Erdmann (28), Gallenga (35), Grüter (54), Gutfreund (56), Hartmann (67), Herzog, Heymann (82—87), Kadlicky (94), Krückmann (97), v. Krüdener (98—100), Lindner (106 ff.), Leber (102 bis 105), Meyerhof (123), Mijaschita (124), Magajima (125), Zur Nedden (127—129), Pascheff (132, 133), Pick (136), Reis (145), Flemming (30—34), Radziejewski (143, 144), Schmidt-Rimpler (154) und andere Autoren haben wenigstens in einem Teil der Fälle Einschlüsse nachweisen können.



tionen. Addario (1, 2) sah sie dreimal bei Diplokokkenkonjunktivitiden und zweimal bei subacuter Konjunktivitis ohne bakteriellen Befund, in allen fünf Fällen ohne Gonokokken oder Verdacht auf Trachom. Axenfeld (4) sah sie ebenfalls bei einer Diplokokkenkonjunktivitis, Lindner (106) neben gramnegativen Diplokokken, Bernheimer (8) Flemming (32, 33), Botteri (14, 16), Lodato (120), Römer (146) und Thierfelder (160) konnten sie bei Frühjahrskatarrh feststellen. Flemming (32, 33, 196) fand sie bei einer Augendiphtherie, ferner zusammen mit Pneumokokken. Ebenso Morax, Lindner und Bollack (126). Bartels (7) und Cuénod (175) mit Koch-Weckschen Bazillen, einen Befund, den auch Dreyer und Meyerhof (122) erheben konnten, Greef (51) erwähnt sie neben Pneumokokken, Streptokokken und Staphylokokken, Thierfelder (160) bei Konjunktivitis sicca und Huntemüller und Paderstein (177) bei Schwimmbadkonjunktivitis.

Endlich hat sie Addario (3), Isabolinsky und Spassky (178), Knape (179) und Mc. Kee (121) im normalen Konjunktivalepithel gefunden und Uhlenhuth und Böing (161) beobachteten sie mit Regelmäßigkeit bei der Schweinepest. Den Befund Blahas (12) beim infektiösen Scheidenkatarrh der Rinder müssen wir wohl streichen, nachdem Heymann (84) und Greef (51), denen die Präparate vorgelegen haben, ihre Identität mit den Trachomeinschlüssen aufs Bestimmteste abgelehnt haben, eine Auffassung, der auch Halberstaedter (65) sich anschließt. Leber und v. Prowazek (142) fanden bei einer auf Samoa verbreiteten, nicht trachomatösen Konjunktivitis Einschlüsse, die nicht immer von denen bei Trachom zu unterscheiden waren und Dreyer und Bitter (122) konnten solche Einschlüsse bei einer dem Küstenfieber verwandten, in Ägypten heimischen Krankheit der Rinder feststellen.

Bekannt ist ferner, daß die Erkrankungen, bei denen mit Regelmäßigkeit Einschlüsse gefunden werden (Trachom, Einschlußblenorrhoe), von Mensch zu Mensch, von Auge zu Auge, sowie genital und zwischen Genitale und Auge übertragbar sind, außerdem, daß die einschlußhaltigen Sekrete beim Affen an Konjunktiva und Genitale Entzündungen erzeugen, die mit Trachom eine gewiße Ähnlichkeit haben.[1])

Die Filtrierung des infektiösen Virus ist Bajardi, Kuhnt und Pfeiffer (181), Fermi und Repetto (29) sowie Hess und Römer (81) nicht gelungen, während Bertarelli und Cecchetto (9, 10) ihre Filtrierbarkeit nachweisen konnten, ein Befund, den Botteri (15) bestätigte.

Schiele (179, 150) will Reinzüchten der Einschlußkörperchen in Bouillon erreicht haben, doch sind seine Befunde nicht bestätigt und im einzelnen stark in Zweifel gezogen worden (Axenfeld (5).

[1]) Halberstaedter und v. Prowazek (63), Di Santo (27), Bertarelli und Cecchetto (9, 10), Botteri (15), Flemming (32), Hess und Römer (81), Heymann (82—87), Leber (103), Lindner (106 ff.), Fritsch und Hofstätter (112), Morax, Lindner und Bollack (126) und Andere.



In allerletzter Zeit veröffentlichen Noguchi und Cohen (189) eine sehr interessante Arbeit, in der sie über ihre Züchtungsversuche bei Trachom und Einschlußblenorrhoe berichten. Es ist ihnen gelungen unter anaeroben Bedingungen in Aszitesagar kleinste Körperchen zum Wachstum und zur Fortpflanzung zu bringen, die den Elementarkörperchen der Einschlüsse genau glichen. Doch fielen die Tierversuche nicht eindeutig aus und die die Verfasser selbst wagen noch kein bestimmtes Urteil über die Natur dieser Körperchen abzugeben.

Die Befunde von Einschlußkörperchen überdauern die klinische Heilung oft längere Zeit, Flemming (34) und Andere.

Damit sind wir am Ende dessen angelangt, was sich an positivem Material über die Halberstaedter-Prowazekschen Einschlüsse bis jetzt ergeben hat. Es läßt sich daraus aber über ihre Bedeutung noch keineswegs etwas Bestimmtes behaupten. Ihr fast regelmäßiges Vorkommen bei Trachom mit Ausnahme der alten, behandelten Fälle läßt mit Sicherheit darauf schließen, daß sie in enger Beziehung mit diesem Krankheitsprozeß stehen. Ob man sie freilich als die Erreger selbst ansprechen darf, ist noch nicht bewiesen. Halberstaedter und v. Prowazek (57—66), Lindner (106, ff., 184), Leber (102—105), Hofstätter und Fritsch (112). Bertarelli und Cecchetto (10), Clausen (22, 23), Di Santo (25, 27), Gallenga (35, 36), Hartmann (67), Herford (68—70) Sattler (190—192) und Herzog glaubten allerdings, dies annehmen, zu müssen, während eine große Reihe anderer Autoren, teils kein bestimmtes Urteil darüber abgeben will, teils jede ätiologische Bedeutung der Einschlußkörper ablehnt.[1])

Halberstaedter (65) macht geltend, daß auch bei anderen Krankheitserregern die Reinzucht nicht gelungen und Impfungen mit Reinkulturen nicht möglich gewesen seien, ohne daß man deshalb an ihrer ätiologischen Bedeutung zweifle. Er glaubt die Einschlüsse nach dem Befunde Lindners, der freie Initialformen und Teilungsvorgänge an diesen beschrieb,

[1]) Addario, (1—3, 172, 178), Axenfeld (4), Böing (13), Botteri (16), Brückner (19), Flemming (32), Heymann (82—87), Kirchibuch und Kodama (95), Kraus (96), Pfeiffer (134), Junius (98), Zur Nedden (127—129), Neufeld (131), Römer (146, 147), Uthhoff (162), Zade (172), Kuczerenko (180), Lasarew und Petrow (182), Löhlein (185--187), Stanculeanu und Mihail (194), Stiel (195).



als belebte Wesen ansprechen zu müssen. Ihrer Bedeutung als spezifische Krankheitserreger ist die Verschiedenartigkeit der Erkrankungen, bei der sie zur Beobachtung kamen, speziell der regelmäßige Befund bei der Schweinepest entgegen zu halten. Doch ist es immerhin möglich, wenn auch nicht zwingend wahrscheinlich, daß die Chlamydozoen auch für Tiere unter gewissen Bedingungen infektiös sind. Die Befunde neben anderen Erregern, die ja relativ spärlich sind, lassen sich am ungezwungensten mit Heymann als Mischinfektionen erklären. Für ihr Vorkommen auf gesunder Konjunktiva kann man die Erklärung finden, daß eben in manchen Fällen Infektionserreger vorhanden sein können, ohne daß eine Infektion zustande kommt. [vergl. Axenfeld (5)]. So gut Pneumokokken auf gesunder Konjunktiva, so gut im Stuhl von gesunden Personen Typhusbazillen, im Rachen Gesunder Diphtheriebazillen vorkommen, so könnte man sich auch vorstellen, daß Chlamydozoen vorhanden sind, ohne daß sie für den Träger virulent werden.

Immerhin, ein Beweis für die ätiologische Bedeutung der Epitheleinschlüsse bei irgend einer der Affektionen, bei denen sie festgestellt wurden, steht noch aus und selbst Greef (51), der sie ursprünglich mit Bestimmtheit als Erreger des Trachoms ansprach, drückt sich jetzt sehr vorsichtig aus. Er erörtert die Frage, ob die Einschlüsse nicht als Zellreaktionsprodukte oder einfache Schmarotzer aufzufassen sind, und verwahrt sich energisch gegen eine Identifizierung von Trachom und Einschlußaffektion, die er gar nicht mehr als ein selbständiges Krankheitsbild anerkennt.[1])

So wenig mit Sicherheit die Bedeutung der Epitheleinschlüsse geklärt ist, so wenig sind es die Beziehungen des Trachoms zur Einschlußblenorrhoe, die auf Grund dieses beiden zukommenden Befundes vermutet wurden. Lindner hat versucht, beide Krankheitsbilder zu verschmelzen, Halberstaedter und v. Prowazek (63) haben sich seiner Anschauung angeschlossen. Seine Impfversuche an Affen scheinen

[1]) Ebenso hält Clausen (174) die Einschlüsse jetzte nicht mehr für die Erreger. Vielleicht ist es dem Züchtungsverfahren Noguchis und Cohens (189) vorbehalten, hier Klarheit zu schaffen.

dies auch zu rechtfertigen, indessen ist zu beachten, daß er mit der Voraussetzung arbeitete, in den Einschlüssen tatsächlich die Erreger des Trachoms vor sich zu haben. Folgerichtig mußte er also jede Erkrankung, bei der sich Einschlüsse fanden, als Trachom ansprechen. Wie gesagt, ist diese Voraussetzung aber nicht so einwandfrei (Löhlein 185—187), daß man darauf weitere Theorien aufbauen darf und zu allem hin erscheint es recht fraglich, ob man berechtigt ist, die Erscheinungen, die am geimpften Affenauge auftreten, als Trachom zu bezeichnen. Wenn auch Lindner dies ohne weiteres mit dem menschlichen Trachom identifiziert, so haben schon genug schwerwiegende Stimmen sich dagegen erhoben (Uhthoff (162), Flemming (32), Heymann (86) u. a.). Huntemüller (88) glaubt jetzt die Einschlüsse von Trachom und Einschlußblenorrhoe unterscheiden zu können.

Eine Analogie von Trachom und Einschlußblenorrhoe besteht allerdings zweifellos. Wolfrum (169) hat auch histologische Belege dafür geliefert, die eine schöne Ergänzung der analogen Befunde in den Epithelien darstellen. Wenn man nun auch auf Grund dieser Tatsachen beides als eine einheitliche Krankheit anerkennen und die Einschlußkörper als ihre Erreger annehmen will — was aber wie gesagt nicht bewiesen, sondern nur wahrscheinlich gemacht ist — so wäre immer noch zu beweisen, daß die fraglichen Gebilde mit einer dritten Erkrankung, der Gonorrhoe, in einem direkten Zusammenhang stehen.

II.

Schon ganz allgemein betrachtet scheinen sich das Trachom und die Gonorrhoe gewissermassen aus dem Wege zu gehen, wie schon Brückner (18) und Greef (51) betonten und Heymann (86) statistisch überzeugend nachwies. Wir finden das Trachom auf dem Land, die Gonorrhoe in den Städten. Während die große Zahl der Gonorrhoeerkrankungen in Breslau ja beinahe sprichwörtlich ist, finden wir in einem Jahr dort durchschnittlich 21 Trachome! Cuenod (175) fand bei seinem großen Material in Tunis nur in 0·5% der Trachomfälle daneben noch Gonokokken.

Überblicken wir das statistische Material über

die **Beziehungen und das gleichzeitige Vorkommen von Einschlußkörpern und Gonorrhoe resp. Gonokokken**, so ergibt sich daraus keine Stütze der Identitätslehre. Die mir vorliegenden Veröffentlichungen ergeben folgende Zusammenstellung:

Beobachtungen bei Ophthalmoblenorrhoe:

	Reine Ophthalmogonorrhoe	Reine Einschlußerkrankung d. Auges (ohne Trachom)	Mischfälle mit Gonorrhoe
Addario (1)	—	2	0
Böing (13)	—	11	1
Botteri (16)	28	22	0
Flemming (31, 32, 33)	23	8	7
Halberstaedter und v. Prowazek (59)	8	5	0
Herzog (75, 80)	9	0	2
Heymann (82—86)	21	11	14
Lindner (119)	49	53	4
Badlieff (117)	21	18	2
Dreyer und Meyerhof (123)	2	0	0
Morax, Lindner und Bollack (127)	—	9	0
Zur Nedden (141)	—	2	0
Schiele (151, 153)	8	8	1
Schmeichler (164)	—	1	0
Stargardt (156—158)	—	1	0
Sussmann (193)	—	22	2
Wolfrum (170)	20	6	0
	189	174	33

Ich selbst beobachtete bei einem Patienten mit Urethralgonorrhoe eine Infektion beider Konjunktiven mit positivem Gonokokkenbefund, ohne daß es mir in der Folge bei häufigen Untersuchungen möglich gewesen wäre, Einschlüsse zu finden. Dagegen konnte ich bei zwei Neugeborenenblenorrhoen, die 7 und 10 Tage nach der Geburt aufgetreten waren typische Einschlüsse, aber niemals Gonokokken feststellen. In den Genitallsekreten der Mutter des einen von ihnen, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, waren ebenfalls keine Gonokokken zu finden, allerdings auch keine Einschlüsse.

So wenig ich in diese Statistik die ungeheure Menge der Einschlußbefunde bei klinisch sicherem Trachom ohne Gonokokkenbefund aufnehmen konnte, hielt ich es für erlaubt, hier die großen Zahlen **Meyerhofs** (124) mit in die Rechnung



einzubeziehen. Er berichtet aus Ägypten, wo sowohl das Trachom, wie die Ophthalmogonorrhoe enorme Verbreitung aufweist, über 471 Fälle von Mischerkrankung, betont aber nachdrücklich, daß er bei 167 dieser Fälle habe beobachten oder feststellen können, daß das Trachom schon vor der Infektion mit Gonokokken bestand. Er lehnt auch nach all seinen Beobachtungen jede Beziehung der beiden Erkrankungen zueinander energisch ab. Da in der betreffenden Veröffentlichung leider jede Angabe über die Zahl seiner Beobachtungen von reinem Trachom resp. Einschlußblenorrhoe sowie reiner Ophthalmogonorrhoe fehlt, können diese Zahlen im Sinn unserer Statistik keinen Vergleichswert gewinnen.[1]

Man müßte bei Untersuchungen im Genitaltrakt, der Hauptdomäne der Gonorrhoe, noch mehr Befunde von Einschlußkörpern erwarten, wenn man Herzogs Anschauung teilt, aber auch hier ist die Zahl nicht gerade groß.

Es ergibt sich hier folgende Zusammenstellung:

Beobachtungen bei Gonorrhoe des Weibes:

	Reine Gonorrhoe	Reine Einschlußerkrankungen	Mischfälle
Botteri (16)	3	0	0
Flemming (33)	13	0	2 fragliche
Halberstaedter und v. Prowazek (59)	25	1	0
Heymann	s. u. bei Männern		
Schiele (151, 152)	?	2	0
Sussmann (193)	?	2	0
	41	5	2 fragliche

Die ohne genaue Geschlechtertrennung angegebenen Fälle Heymanns und Herzogs sind gemeinsam bei den Männern gezählt und deshalb hier nicht aufgeführt.

Beobachtungen bei Gonorrhoe des Mannes:

(Siehe umstehende Tabelle.)

[1]) Einen ätiologisch nicht reinen Fall Hesses (176) habe ich ebenfalls nicht aufgenommen.



	Reine Gonorrhoe	Reine Einschlußerkrankungen	Mischfälle
Botteri (16)	45	0	0
Flemming (33)	7	0	0
Halberstaedter und v. Prowazek (59)	55	0	0
Halberstaedter (62)	14	0	0
Halberstaedter (64)	„bei mehreren Fällen nichtgonorrhoischer Urethritis."	1	0
Herzog (79)	15	0	0
Heymann (82—86) Männer und Frauen)	20	1	2 (Ehepaar)
Lindner (112)	?	4	0
Schiele (151)	15	0	0
Siebert (155)	?	1	0
	171	7	2

Ich habe in dieser Statistik die Veröffentlichung Janckes (89) nicht berücksichtigt, da die von ihm beschriebenen Gebilde sicher keine Chlamydozoeneinschlüsse sind. Seine Befunde weichen so weit von dem ab, was alle anderen Autoren als Einschlüsse bezeichnen, daß sie hier nicht verwertet werden können. Daß er dieselben Gebilde auch auf der Kaninchenkornea erzeugen konnte, würde ja ebenfalls nicht für ihre Chlamydozoennatur sprechen. Auch Sowade (159) und Halberstaedter (65) leugnen mit aller Entschiedenheit die Identität von Janckes Befunden mit Einschlußkörperchen.

Die Beobachtungen Heymanns erfordern ein näheres Eingehen.

Er fand Einschlüsse neben Gonokokken in den untersuchten Genitalsekreten nur zweimal und zwar bei einem Ehepaar, dessen Zwillingskinder bei der Geburt ebenfalls schwer mit Chlamydozoen infiziert worden waren. Außerdem konnte er durch positive Impfexperimente an Affen indirekt den Nachweis von Einschlußkörperchen noch bei weiteren vier seiner Fälle erbringen, bei denen die Abstrichpräparate keine Chlamydozoen ergeben hatten. Bei dreien dieser waren Gonokokken vorhanden gewesen. Es ist anzunehmen, daß in diesen Sekreten, die sich zweimal infektiös erwiesen hatten, einmal am Kinde intra partum, das anderemal im Tierexperiment Einschlüsse vorhanden waren, die sich eben dem Nachweis entzogen hatten. Seine Zahlen steigen also bei billiger Würdigung von 2 auf 5 Mischfälle und von 1 auf 2 Fälle reiner Einschlußerkrankung des Genitaltraktes.

Ich bin in der Lage, diese Statistik noch um



einige Fälle zu vermehren. Ich habe im ganzen 45 gonorrhoische, 2 postgonorrhoische gonokokkenfreie und 3 primär nicht gonorrhoische Urethritiden bei Männern auf Einschlüsse untersucht, da hier die klarsten Verhältnisse vorliegen und bin mit Ausnahme eines einzigen zweifelhaften Falles zu absolut negativen Resultaten gekommen. Weder bei der einen noch bei der anderen Gruppe konnte ich auch nur in einem einzigen Falle sichere Zelleinschlüsse nachweisen. Wohl sah ich in einigen Fällen auf dem Höhepunkt der Erkrankung große Mengen bei Giemsafärbung leuchtend roter, dabei winzig kleiner Körnchen, die teils frei, teils in den Eiterzellen eingeschlossen waren, während ich sie in den Epithelien nie feststellen konnte, aber mangels aller anderen Anhaltspunkte, beim völligen Fehlen aller anderen Formen, die bei Chlamydozoen vorkommen, halte ich mich nicht für berechtigt, diese Körnchen als freie „Elementarkörperchen" anzusprechen und darauf eine Diagnose aufzubauen. Ganz im allgemeinen bezeichnet das ja auch Flemming (34) und Halberstaedter und v. Prowazek (61, 62) für unangängig. Diese Elemente sind auch von Greef, Frosch und Clausen (38) sowie Sowade (159) beobachtet, aber nicht als zu Trachomkörperchen gehörig angesehen worden. Natürlich bin ich auch auf Bilder gestoßen, die Ähnlichkeit mit Einschlüssen hatten. Obgleich ich selbst mit Ausnahme des einen genannten absolut sicher war, daß es keine Trachomkörperchen waren, sondern daß es sich um Karyorhexis und ähnliche Vorgänge handelte, habe ich es für gut gehalten, sie einem einwandfreien Beurteiler vorzulegen. Herr Geheimer Medizinalrat Professor Dr. Pfeiffer in Breslau, dem ich eine Reihe der verdächtigsten Stellen zeigen durfte, gab sein Urteil dahin ab, daß es sich nicht um Einschlüsse der gesuchten Art handle, resp. in dem einen erwähnten Fall, daß auf diese eine unsichere Stelle keine Diagnose erlaubt sei. Ich habe den Fall darauf als negativ gebucht. Herrn Prof. Pfeiffer sei auch an dieser Stelle mein ergebenster Dank für seine Liebenswürdigkeit ausgesprochen.

Daß ich eben die Fälle, bei denen ich verdächtige Stellen gefunden habe, mit besonderer Sorgfalt und besonders häufig untersucht, bedarf ja kaum der Erwähnung. Zur Technik ist



zu bemerken, daß ich nach dem Urinieren mit einer starken Platinöse Epithel aus der Urethra ausschabte, wobei ich von außen leicht gegen die schabende Öse andrückte. Die Färbung erfolgte nach Giemsa (alte und neue Vorschrift), ein Tropfen auf zwei *ccm* Aqu. dest. eine Stunde bei 37°, oder nach der Lindnerschen Vorschrift (Kontrastfärbung).

Nach Zuzählung meiner Fälle und der Heymanns mit indirektem Nachweis haben wir also im Genitale 257 Fälle reiner Gonorrhoe, 14 reine Einschlußaffektionen und 5 sichere neben 2 fraglichen Mischfällen. Bei der Ophthalmoblenorrhoe waren es 190 reine Gonorrhoen, 176 Einschlußblenorrhoen und 33 Mischfälle. Diese Zahlen sprechen sicher nicht für eine untrennbare Zusammengehörigkeit der beiden Affektionen. Dabei ist zu bedenken, daß die tatsächlichen Verhältnisse sicher für die reine Gonorrhoe noch größere Zahlen geben, da eine große Zahl von Untersuchern speziell bei Ophthalmogonorrhoe überhaupt keine Kontrolluntersuchungen nach Einschlußkörpern gemacht oder diese wenigstens nicht veröffentlicht hat. Wie viele Untersucher überhaupt ihre vergeblichen Nachforschungen nach Zelleinschlüssen bei reiner Gonorrhoe nicht der Veröffentlichung für wert gehalten haben, ist gar nicht abzusehen. Ich selbst habe eine große Reihe negativer Befunde hier nicht aufgenommen, da ich anfangs keine Protokolle über meine Untersuchungen führte.

Herzog hält derartig zahlenmäßigen Aufstellungen mit einem gewissen Recht entgegen, daß die Einschlüsse eben nur in gewissen Stadien der Erkrankung in größerer Menge vorkommen und daß die große Zahl von Untersuchungen viel weniger Wert habe, als eine konsequente Verfolgung weniger Fälle. Was mich betrifft, so kann ich diesen Einwand ablehnen. Ich habe natürlich einzelne meiner Fälle nur einmal untersuchen können, hatte aber bei den stationären Patienten Gelegenheit zu regelmäßigen und häufigen Untersuchungen, so daß sich die große Mehrzahl meiner Beobachtungen auf die Durchsicht einer ganzen Reihe von Präparaten stützt. Einzelne Fälle habe ich sogar wochenlang bis zur Heilung und darüber hinaus mehrmals wöchentlich untersucht. Es muß auffallen, daß Herzog nicht selbst den von ihm gewiesenen Weg gegangen



ist. Er hat, soweit ich ersehe, nur den einen (!) vom ihm geimpften Fall regelmäßig kontrolliert, während man doch annehmen sollte, daß es bei der Verbreitung der Gonorrhoe ein Leichtes gewesen wäre, viele Tripper regelmäßig zu untersuchen. Dieser Weg hätte doch ebenso gut zum Ziel führen müssen. Denn wenn Herzog Recht hat, so muß doch bei jeder Gonorrhoe in irgend einem Zeitpunkt das Stadium eintreten, in dem Zelleinschlüsse zu finden sind. Zum mindesten müßte das bei jeder Gonorrhoe, die etwas schleppend verläuft, der Fall sein und auch an diesen Spezialformen ist ja nicht gerade Mangel.

Begeben wir uns vom Gebiet der Statistik in das der klinischen Beobachtung, so bietet sie nach meiner Ansicht ebenfalls keine Stütze der Herzogschen Anschauungen.

Von Seiten der Ophthalmologen wird eine Verschiedenheit des Verlaufes von Trachom und Gonorrhoe energisch betont. [Flemming (31) Sussmann (193), Sattler (191)] und die gegenteiligen Ausführungen Goldziehers (52, 53) stehen allein da. So gibt Lindner die Inkubationszeit mit Regelmäßigkeit als länger bei Einschlußaffektionen als bei Gonorrhoe an. Während die Sekretion bei der Einschlußblenorrhoe sehr bald nachlasse und die Eiterung überhaupt nicht so profus sei wie bei der Gonorrhoe, zeige sich die Übergangsfalte viel gewulsteter und infiltrierter und später sei Narbenbildung zu beobachten. Wie Lindner, so hat auch Halberstaedter (64) auf die längere Inkubationszeit der Chlamydozoenaffektion hingewiesen und Greef (51) hebt auch seinerseits energisch die Verschiedenheit des klinischen Bildes hervor. Das Trachom charakterisiert sich von Anfang an durch Follikelschwellung, die bei der Gonorrhoe dauernd fehlt, hier kommt es zur Narbenbildung, Zirrhose, dort nicht, die Gonorrhoe wird nie chronisch, während das Trachom eine exquisit chronische Erkrankung ist. Ihre Bestätigung finden diese klinischen Beobachtungen in den histologischen Untersuchungen Wolfrums (169), der zu dem Schlusse kommt, „daß es kaum zu bezweifeln sei, daß die Einschlußerkrankung beim Neugeborenen ein besonderes pathologisch-anatomischen Gepräge trägt, das in mehr



als einem Punkt von der Ophthalmoblenorrhoea gonorrhoica abweicht, so die stärkere plasmazelluläre Infiltration, das Fehlen von papillären Wucherungen in den späteren Stadien u. a. m., andererseits aber auffällige gemeinschaftliche Punkte mit dem Trachom des Erwachsenen aufweist".

Es ist natürlich leicht, all diese Einwendungen mit der Bemerkung zurückzuweisen, daß es nicht einzusehen sei, warum das Virus der akuten Infektion dasselbe Erkrankungsbild hervorrufen solle, wie das der chronischen, doch hat sich Herzog dahin aussgesprochen, daß eine Rückmutierung der Involutionsformen in Gonokokken eintrete, wenn sie auf einen anderen Nährboden, ein anderes Individuum übertragen werden. Er will zwar diese Rückverwandlung, diese „Auffrischung", nicht immer annehmen, wenn ich ihn aber richtig verstehe, so nimmt er sie wenigstens für die genitale Infektion als Regel an.

Er erkläre wenigstens die Häufigkeit der Tripperansteckung der jungen Ehefrau durch den Mann auf diesem Wege. Der Mann hat eine Gonorrhoe gehabt, ist als geheilt entlassen und infiziert dann seine Frau. Geheilt entlassen wurde er auf Grund des negativen Gonokokkenbefundes, während eine Untersuchung auf Zelleinschlüsse sicher dargetan hätte, daß er noch krank war. Wären diese Anschauungen zutreffend, so müßte der Gonokokkenbefund bei chronischen Fällen überhaupt eine Ausnahme sein, denn sie sollen ja rein im Bild der epithelialen Symbiose verlaufen, da ein leukotaktischer Reiz nicht mehr oder nicht in beachtenswertem Maße besteht. Dies trifft aber aller praktischen Beobachtung nach nicht zu. Ich behaupte mit aller Bestimmtheit, daß bei jeder chronischen infektiösen „Gonorrhoe" Gonokokken vorhanden sind und daß man sie so gut wie immer finden kann, wenn auch entsprechend ihrer geringen Zahl, oft erst nach langem Suchen. Ich selbst erinnere mich eines Falles, bei dem ich im Verlauf einer sechswöchigen Behandlung, drei- bis viermal wöchentlich eine Reihe von Präparaten der vorderen und hinteren Harnröhre, sowie der Prostata untersuchte. Ich habe dabei einmal in einem einzigen Präparat sichere

Gonokokken gefunden. Wenn jeder Fall genau durch untersucht würde, wären die Ansteckungen, die von „geheilt entlassenen“ Patienten ausgehen, nicht so häufig. Herzogs Klage über ihre Häufigkeit ist berechtigt, aber nicht, weil statt Gonokokken nur noch Involutionsformen vorhanden sind, sondern weil bei der großen Mühe und dem enormen Zeitaufwand, den derartige Untersuchungen verlangen, sie für den stark beschäftigten Praktiker schwer mit ausreichender Sorgfalt durchführbar sind. Zudem beweisen die Mahnungen, sich zur Gonorrhoediagnose und -Behandlung des Mikroskops zu bedienen, die auch jetzt noch von Zeit zu Zeit in medizinischen Zeitschriften auftauchen, daß noch nicht einmal diese primitivste Forderung allgemein erfüllt wird. Bedarf es da so komplizierter Erklärungen, um das Vorkommen von Ansteckungen zu erklären, die von „geheilt entlassenen“ Patienten ausgehen?

Die große Anzahl der Patienten, die zu allem hin selbst darüber entscheiden zu können glauben, ob sie geheilt sind oder nicht, und den Arzt einfach nicht mehr aufsuchen, wenn nur noch die „goutte militaire“ und keine Beschwerden mehr vorhanden sind, ist dabei noch gar nicht in Berechnung gezogen.

Daß dieser Standpunkt gerechtfertigt ist, daß Urethritiden, in denen bei gewissenhaftem Suchen und Heranziehen aller Hilfsmittel (häufige Untersuchungen, Provokation, Kultur) lange Zeit keine Gonokokken gefunden werden können, eben auch keine Gonorrhoen und nicht mehr infektiös sind, hat Neisser längst bewiesen und meine Ausführungen stellen nichts weiter als eine Wiederholung seiner längst bekannten Lehre dar, die Herzog allerdings nicht berücksichtigt. Wenn bei der chronischen Gonorrhoe tatsächlich so häufig keine Gonokokken mehr vorhanden wären, so hätten Neisser und seine Anhänger an Stelle der so seltenen Irrtümer eine unendliche Reihe von Tripperinfektionen sehen müssen, die sich an ihre Ehekonsense angeschlossen hätten.

Außerdem ist noch kein einziger Fall bekannt

geworden, bei dem von einer sicheren, reinen Einschlußblenorrhoe eine Infektion mit Gonokokken stattgefunden hätte und mangels jeden statistischen Materials in dieser Richtung fehlt Herzogs Deduktionen jeder klinische Hintergrund. Der umgekehrte Modus der Infektion, bei dem sich beim Infizierten nur Einschlußkörper, beim Infizierenden nur Gonokokken finden, ist freilich bei Ophthalmogonorrhoen, die in der Geburt entstanden, bekannt, doch beweist er nichts als die größere Widerstandsfähigkeit der Einschlüsse gegen die Credéisierung, als der Gonokokken (Heymann (86).

Die alten Beobachtungen in Kinderhospitälern, bei denen, nach Einschleppung einer Blenorrhoe plötzlich eine Trachomepidemie auftrat, kann ich nicht als Beweis anerkennen. Diese Beobachtungen liegen zu weit zurück und sind bakteriologisch viel zu wenig geklärt, um große Bedeutung gewinnen zu können [cfr. Lindner (108)]. Ebenso erklärt sich der Fall Schieles (152) wohl am ungezwungensten als Mischinfektion.

Ferner: Wenn sich die Involutionsformen des Gonokokkus nach Herzog bei einem Individuum als solche fortpflanzen, ohne zwischendurch wieder die Urform anzunehmen, wie vereinigt sich das mit der Erfahrung, daß man bei diesen Erkrankungen häufig genug nach mechanischer Provokation Gonokokken zu sehen bekommt, die man vorher lange vergeblich suchte? Ich kann mir diese klinische Tatsache nur so erklären, daß dabei eben die tiefsitzenden „geschlossenen“ Herde aufgestöbert werden, während ich mir nicht denken kann, warum sich die Involutionsformen unter mechanischen Einflüssen wieder zu Gonokokken verwandeln sollen. Die Provokation durch Arthigon würde wohl an sich nicht gegen Herzog sprechen.

Noch einige weitere klinische Momente: Herzog schließt aus dem Vorkommen der „Mischblenorrhoe“, daß eine nahe Beziehung der beiden Erreger bestehen müsse, da nach Wertheim der Gonokokkus nie in Symbiose mit irgendwelchen anderen Keimen auftrete. Diese Voraussetzung beruht ebenso auf einer Täuschung Herzogs, wie die Annahme, daß es zu den nahezu unbekannten Vorkommnissen gehöre, wenn



sich jemand trotz gebotener Gelegenheit nicht mit Gonorrhoe infiziere. Es finden sich sogar ziemlich häufig andere Keime neben Gonokokken [cfr. Jadassohn (90, 91)], allerdings meist nur in späteren Stadien der Erkrankung, wenn diese einen schleppenden Verlauf zu nehmen beginnt. Es ist dies eine Eigentümlichkeit, die von vielen Seiten genau ebenso bei den Einschlußkörperchen beschrieben ist. [Greef (51), Flemming (31, 34)].

Die chronische Gonorrhoe zeichnet sich durch einen klinisch milden Verlauf mit geringer Sekretion aus. Herzogs gonokokkenfreie chronische Gonorrhoe beginnt aber nicht mit viel weniger fulminanter Eiterung als die akute Gonorrhoe und den akutesten Entzündungserscheinungen, trotzdem sich bei ihr nur Chlamydozoen finden, die doch nach Herzog nur dadurch sich halten können, daß sie keinen leukotaktischen Reiz ausüben, weshalb dann keine Elimination durch die Eiterung, sondern eine epitheliale Symbiose herbeigeführt wird.

Es erübrigt noch einige Worte über die „primär chronische“ Gonorrhoe zu sagen. Ob es eine solche überhaupt gibt, erscheint mir recht zweifelhaft. Die Schwierigkeiten der Beurteilung bei der Frau sind so groß, daß alle weiblichen Patienten a priori bei der Lösung dieser Frage ausscheiden müssen. Die große Indolenz vieler Frauen, der schon vorher bestehende Fluor albus, vielfach wissentlich falsche Angaben lassen schon allein die Frau bei dahin gehenden Untersuchungen ausschalten. Die Beobachtungen über primär chronische Gonorrhoe beim Mann aber sind viel zu spärlich und nicht alle zuverlässig genug, um weitgehende Schlüsse zu rechtfertigen. Jadassohn (89), auf den Herzog sich beruft, verwahrt sich in seiner Arbeit ganz energisch dagegen, seine Fälle anders als durch Verschiedenheiten in der persönlichen Disposition und körperlichen Verfassung erklärt wissen zu wollen, und die Annahme einer absoluten Virulenzabschwächung der Gonokokken an Stelle der relativen, entbehrt jeder klinischen Begründung.

III.

Nun zu Herzogs Befunden in älteren Gonokokkenkulturen: Er nimmt die Priorität dieser Befunde nicht für



sich in Anspruch, betont vielmehr, daß Wertheim schon vor Jahren zu Ermittlungen gelangt sei, die sich mit den Beobachtungen Herzogs „ihrem Wesen nach in jeder Linie deckten". In der Beschreibung Wertheims fehlt aber ein für Herzogs Beobachtungen wichtiger Punkt. Wertheim (164, 165) hat in dem zähen grauweißlichen Schleim blaßgefärbte Krümchen und Kügelchen gesehen, hat gesehen, wie sich die Gonokokken unter Verlust der Färbbarkeit und der scharfen Konturierung zu großen, gleichsam blasigen Gebilden umwandeln, in welchen dunklere Punkte und Fäden — eine Art Struktur — mit sehr guten Immersionssystemen festgestellt werden können. Außerdem berichtet Wertheim, daß diese involvierten Kulturen oft noch fortpflanzungsfähig seien, auch wenn nirgends mehr ein normaler Keim zu finden sei. Dagegen finde ich weder bei Wertheim, noch bei irgend einem andern Autor eine Beschreibung der „Hanteln" zweifellos der als Einzelindividuum charakteristichsten Gebilde unter den Elementen der Trachomkörperchen. — Halberstaedter (62) hat die Beobachtungen Herzogs einer Nachprüfung unterzogen, ohne aber etwas anderes, als die bekannten Involutionsformen entdecken zu können. — Ich selbst muß mich nach meinen Untersuchungen durchaus dem anschließen. Ich untersuchte 14 Gonokokkenstämme, von denen 2 Laboratoriumsstämme schon mehrere Monate alt waren, während ich mir 12 Stämme neu von 3tägigen bis 3 Jahre alten Gonorrhoeen frisch züchtete[1]) und zum Teil monatelang auf Wertheim- oder Aszitesagar übertrug und beobachtete. Die Färbungen erfolgten nach Giemsa und Heidenhain, außerdem untersuchte ich die Kulturen im hängenden Tropfen und Kollargolpräparat nach Burri.

[1]) Der größere Teil meiner Untersuchungen ist in Breslau gemacht. Der Abschluß meiner Arbeit erfolgte während meines Aufenthalts am Hygienischen Institut in Frankfurt a. M., wo ich die Mehrzahl meiner Filtrationsversuche vornahm. Die dazu nötigen Gonokokkenstämme verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Herxheimer, der mir das Material seiner Klinik zur Gonokokkenzüchtung in der freundlichsten Weise zur Verfügung stellte. Ich möchte nicht verfehlen, ihm auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Etwas wesentlich Neues konnte ich dabei nicht feststellen. In 2—3tägigen Kulturen finden sich regelmäßig „Ringformen,“ und „Nullformen“, die durch das schon von Bumm (20) beschriebene Auseinanderweichen der Kokkenhälften entstehen. Relativ selten sind sie allerdings so schön ausgebildet, wie sie Herzog darstellt. Meist sieht man ein blasses rundes Gebilde, dessen Randzone an einer oder zwei sichelförmigen Stellen stärker gefärbt ist. Diese Sicheln sind häufig von verschiedener Größe und liegen sich nur selten genau gegenüber. Deutliche Achtformen kommen gelegentlich zur Beobachtung.

Mit der fortschreitenden Verkleinerung der Kulturelemente findet man öfters „Mikrogonokokken“, bei denen nichts mehr als zwei stärker gefärbte Kügelchen von den Kokkenhälften übrig geblieben ist: Doppelkörnchen. Eine Verbindungsbrücke dieser Gebilde, die sie zur Hantel stempeln würde, konnte ich aber bei keiner Darstellungsmethode jemals erkennen. Geht die Verkleinerung noch weiter, so bleibt nur noch eine Detritusmasse, von nach Giemsa rötlich bis rot gefärbten kleinsten Körnchen und unregelmäßigen Formen der abenteuerlichsten Gestalt, alles eingebettet in eine Schleimmasse, und von einer Kleinheit, die nicht mehr erlaubt, irgend etwas über diesen Detritus auszusagen. Es sind nun weder bestimmte wohl charakterisierte Formen zu unterscheiden, noch halte ich es für möglich, über die Lebens- und Regenerationsfähigkeit dieser Elemente etwas auszusagen.

Neben den „Riesenformen“ hätte ich nun noch als regelmäßigsten Befund die von Wertheim beschriebenen blasigen Gebilde zu erwähnen. Ich konnte aber in ihnen ebenso wenig wie freiliegend Hanteln feststellen. Das fädige Gerüst dieser blasigen Gebilde, die „Stuktur“, von der Wertheim spricht, kann alle erdenklichen Formen annehmen und ist natürlich jeder Deutung fähig. Wohl lassen sich manchmal frei im rötlichen Schleim, der die Giemsa-gefärbten Elemente umgibt, Formen feststellen, die an Hanteln erinnern; doch sind dies nie scharf konturierte Gebilde, die Anspruch darauf erheben können, als wohlgegliederte Organismen angesehen zu werden. In den meisten Fällen läßt sich sogar mit Bestimmt-



heit behaupten, daß sie gar nicht Teile oder Überreste von Gonokokken sind, sondern durch eine etwas dickere Stelle des alles umhüllenden Schleims gebildet werden. Die Gefahr der Täuschung wird natürlich noch größer, wenn man mit Herzog das Kulturmaterial nicht in einem Wassertröpfchen, sondern im eiweißhaltigen Kondenswasser ausbreitet.

Ich selbst habe keine Kultur gesehen, die sich noch als fortpflanzungsfähig erwiesen hätte, ohne daß bei genauem Suchen noch Formen zu finden gewesen wären, die man als leidlich erhaltene Gonokokken ansprechen konnte. Und wenn dieser Befund auch von Wertheim erhoben wurde, so ist damit, wie schon Jadassohn feststellte, nicht bewiesen, daß wirklich keine mehr da waren. Ebensowenig wie Halberstaedter (62) gelang es mir, eine Kultur als Involutionsform fortzuzüchten, bei der Übertragung trat regelmäßig eine Regeneration zur Normalform ein.

Kann ich demnach Herzogs Befunde in der Gonokokkenkultur nicht vollkommen bestätigen, so kann ich noch viel weniger einen zwingenden Grund einsehen, diese Formen mit den Elementen der Einschlußkörper zu identifizieren. Wie Herzog selbst zugibt, sind diese Formen absolut nicht für den Gonokokkus spezifisch. Herzog und Brons (18) haben sie bei den Meningokokken beschrieben und ich kann dies vollkommen bestätigen. Ebenso hat sie Brons (17) beim Micrococcus catarrhalis beobachtet, wo ich sie ebenfalls feststellen konnte. Verderame (163) fand sie auch bei anderen gramnegativen Diplokokken und meine Untersuchungen an solchen aus der Gruppe der Diplococcus pharyngis haben zu demselben Ergebnis geführt. Ich konnte genau dieselben Formen mit denselben Färbeeigentümlichkeiten auch hier beobachten, wenn auch die Involution langsamer eintritt, als beim Gonokokkus. Daß der Gonokokkus, der am häufigsten pathogene dieser Keime ist, berechtigt noch keineswegs ihn in dieser Frage allein in den Vordergrund zu schieben.

Mit der Tatsache der Lysierung der involvierten Gonokokken durch taurokollsaures Natron hat Herzog einen Gegen-



grund gegen ihre Identität mit den Einschlüssen beseitigt. Einen Grund für seine Theorie kann aber dieser Befund auch nicht bilden, da er ebenfalls jeder Spezifität ermangelt und bei anderen Keimen auch beobachtet ist.

Auf die Deduktionen Herzogs, ob in der Filtrierbarkeit eines Erregers ein prinzipieller Unterschied gegen andere Keime gegeben sei oder nicht, will ich im Einzelnen nicht eingehen. Jedenfalls ist diese Eigenschaft ein praktisch verwertbares Hilfsmittel und richtet dadurch eine absolute Scheidewand zwischen der Normalform des Gonokokkus und den Chlamydozoen auf. Herzog geht aber von der Anschauung aus, daß die undefinierbaren Körnchen und Kügelchen in Gonokokkenkulturen noch fortpflanzungsfähig und infektiös seien. Sind sie mit den Elementarorganismen der Einschlüsse identisch, und sind diese wiederum tatsächlich die Krankheitserreger, so müssen sie ebenso filtrierbar sein wie diese.

Um mir darüber Klarheit zu verschaffen, habe ich Filtrationsversuche mit meinen Gonokokkenstämmen angestellt. Ich verwendete dazu Kulturen aller Stadien im Alter von 2—15 Tagen, wobei ich fast ausnahmslos solche aussuchte, die reichlich Involutionsformen, in erster Linie Körnchen und Doppelkörnchen enthielten. Die ganze Kultur wurde in 10—15 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung fein aufgeschwemmt und von dieser Aufschwemmung eine Öse aus Aszitesagar verimpft. Dann setzte ich der Aufschwemmung noch einen stark wachsenden Keim (Bakterium prodigiosum, Pyocyaneus) zu, um dadurch eine Kontrolle für die Bakteriendichtigkeit des Filters zu haben und ließ die Aufschwemmung durch Berkefeld- oder Reichelkerzen gehen. Von dem gewonnenen Filtrat brachte ich 2—4 *ccm* in Aszitesagarröhrchen, um bestimmt eine ausreichende Menge zur Verimpfung zu bringen. Die Röhrchen wurden an den nächsten beiden Tagen makroskopisch und mikroskopisch kontrolliert.

Ich habe in dieser Weise eine große Reihe von Filtrationen ausgeführt und verzeichnete unter den 30 Versuchen, bei denen Gonokokken aus der Aufschwemmung vor der Filtration angingen, keinen einzigen, in dem es mir gelungen wäre,



aus dem Filtrat kulturell wieder Gonokokken zu gewinnen. Damit halte ich es für erwiesen, daß die roten Kügelchen und Körnchen, wenn sie überhaupt das Bakterienfilter passieren, nicht mehr fortpflanzungsfähig sind, also mit den Elementarkörperchen der Epitheleinschlüsse nichts zu tun haben.

IV.

Kommen wir auf die Tierversuche Herzogs zu sprechen, so fehlt auch ihnen die Beweiskraft. Ich halte es nicht für angängig, den amorphen undefinierbaren Detritus im Eiter eines mechanisch malträtierten und dann mit Meningokokken geimpften Konjunktivalsacks ohne Weiteres mit dem ebenfalls amorphen und undefinierbaren Detritus in einer Meningokokkenkultur zu identifizieren.

Daß Gonokokken wenigstens in der Normalform für Tiere nicht infektiös sind, haben unendliche vergebliche Impfversuche bewiesen, die den einmaligen Befund Hellers nicht bestätigen konnten. Auch die Affenversuche, die im Hinblick auf eine eventuelle Identität mit dem Trachom angestellt wurden, haben zu keinem Ergebnis geführt. Die Impfungen Heymanns (85), Botteris (16) und Halberstaedters (62) mit alten und jungen Gonokokkenkulturen haben ebenso wenig eine Einschlußblenorrhoe beim Affen erzeugt, wie die Impfungen Flemmings (30), Lindners (113) und Halberstaedters (62) mit Gonorrhoeeiter, während dies doch fast regelmäßig bei Impfung mit einschlußhaltigem Material gelingt, Der Fall Heymanns (85) mit positivem Impferfolg ist bakteriologisch nicht ganz klar, wie Heymann selbst betont.

Ich selbst habe noch einmal Versuche mit Affen angestellt und drei Paviane an beiden Augen mit zwei sieben- und einer neuntägigen Gonokokkenkultur, die auf Aszitesagar noch fortpflanzungsfähig waren, nach vorheriger Skarifizierung der Konjunktiven und Übergangsfalte unter Verwendung reichlichen Materials geimpft. Die Kulturen enthielten alle vorwiegend Körnchen und neben noch leidlich erhaltenen Normalkeimen Ringe und Nullformen. Das Konjunktivalsekret der Affen führt keine pathogenen Keime. Wie vorauszusehen, zeigte



sich aber nur eine geringe Reizung, die wohl auf die mechanische Malträtierung zurückzuführen ist und nur zwei Tage anhielt, während Einschlüsse in der Folge bei keinem der Tiere nachzuweisen waren.

Zwei Tiere, die sich anscheinend beim Transport erkältet hatten, gingen innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung ein, aber auch in Schnitten war so wenig etwas von Einschlüssen im Konjunktivalepithel zu entdecken, wie in den Abstrichen vom überlebenden Tiere, die über 4 Wochen regelmäßig untersucht wurden. Dagegen fand ich bei einem Tier die schon von Botteri (16) beschriebenen Pigmentanhäufungen. Herzog spricht diesen Befunden freilich die Beweiskraft mit der Begründung ab, es sei anzunehmen, daß die Gonokokkeninvolutionsform eben nur von der lebenden Schleimhaut wieder auf diese und von der Kultur wieder auf die Kultur überimpfbar sei, während sie sich einem ganz anderen Nährboden nicht anzupassen vermöge. Ich kann mich dieser Anschauung nicht anschließen. Bei der hohen Infektiosität, die dem Einschlußvirus zukommt, müßte man vielmehr a priori ein viel besseres Gedeihen auf dem natürlichen Boden der Schleimhaut erwarten, als in der Kultur. Im Gegensatz zu allen anderen Erfahrungen müßte man außerdem annehmen, daß hier die Involutionsform sich im Tierexperiment infektiöser zeigt, als der vollentwickelte Normalkeim; eine Schwierigkeit, die schon Krusius (101) Herzog entgegengehalten hat.

Nach meiner Ansicht haben diese Versuche vielmehr eine hohe Bedeutung. Das regelmäßige Mißlingen der Impfung mit involvierten Kulturen genügt schon fast allein, als zwingender Gegenbeweis gegen jeden Versuch eine Identität zwischen Gonorrhoe und Trachom zu konstruieren.

V.

Als Letztes habe ich auf die Impfung am Menschen einzugehen, die Herzog vorgenommen hat. Seinem positiven Ausfall gegenüber sollte man erwarten, daß alle Widersprüche zum Schweigen kommen. Und doch kann ich auch diesen stärksten Punkt der Herzogschen Beweisführung nicht als



maßgebend anerkennen. Heymann (86) hat schon nach Herzogs vorläufiger Veröffentlichung dieses Experiments die Vermutung ausgesprochen, daß Herzog nicht mit einer Reinkultur gearbeitet habe. Die jetzt vorliegende Veröffentlichung Herzogs zeigt, wie begründet dieser Verdacht war. Herzog arbeitet nicht mit Platten, sondern ausschließlich mit Wertheim-Schrägagarröhrchen. Ist bei dieser Methode eine Reinkultivierung an sich schon äußerst erschwert, so gibt Herzog auch ohne weiteres zu, daß er sich gar nicht mit Reinkultivierung seiner Gonokokkenstämme abgebe! Erreicht er nicht in der ersten Generation eine Reinkultur, so verwirft er den Stamm und impft von neuem ab. Mag es auch richtig sein, daß man häufig von frischen Gonorrhoen sofort Reinkulturen gewinnt, so darf man es nach meiner Ansicht besonders bei wichtigen Experimenten nicht darauf ankommen lassen und auf eine regelrechte Reinkultivirung verzichten. Herzog hat aber im vorliegenden Fall von der ersten Generation einer derartigen „Reinkultur" auf ein zweites Röhrchen übertragen, und von diesem direkt die Impfung vorgenommen. Der Patient, von dem die Kultur gewonnen war, ist nicht auf Einschlußkörper untersucht worden. Wer will da beweisen, daß Herzog nicht von dort einschlußhaltiges Material mit in seine „Reinkultur" gebracht, von dieser auf das zweite Röhrchen und von da auf das Auge übertragen hat? Wer kann behaupten, daß das Einschlußvirus auf gut feuchtem Wertheimagar im Brutschrank nicht 48 Stunden infektiös bleiben kann. Haben doch Noguchi und Cohen ihre Züchtungen auf Aszitesagar vorgenommen! (Vergleiche hier auch Leber und v. Prowazek (183), sowie Nicolle, Quénod und Baizot (188), die das Trachomvirus auf Serum, resp. Glyzerin zu züchten versuchten und dabei ein Erhaltenbleiben der guten Färbbarkeit und Infektiosität bis zu 7 Tagen feststellten!) Ich muß unter diesen Umständen dem Impfexperiment jede Bedeutung absprechen, ehe nicht mehrere positiv verlaufene und einwandsfreie Befunde festgestellt sind.

Fasse ich also meine Untersuchungen mit dem vorliegenden Material und den klinischen und theoretischen Erwägun-



gen kurz zusammen, so ergeben auch sie, wie viele frühere Arbeiten, daß Herzogs Beweisführung auf der ganzen Linie nicht überzeugend ist. Die Entdeckung der Chlamydozoen hat uns Aufschluß gebracht über einen Teil jener kontagiösen Blenorrhoen, deren Ätiologie mangels jeden bakteriologischen Befundes unklar war, deren Bestehen aber Barlow (6), gestützt auf Rona (148), Picard (134), Delfosse (24) und Guiard (55) schon vor Jahren behauptete. Eine andere Bedeutung kann diesen Elementen in der Venerologie nicht eingeräumt werden.

Herrn Dr. Yamato, der mich bei der Untersuchung der Sekretpräparate in der liebenswürdigsten Weise unterstützte, sei auch an dieser Stelle mein verbindlichster Dank ausgesprochen.

Zusammenfassung.

I. Es ist bis jetzt keine Einstimmigkeit darüber erreicht, welche Gebilde den „Einschlußkörperchen" zuzurechnen sind. Es ist ferner noch nicht einwandsfrei festgestellt, welche Bedeutung diesen Befunden für Trachom und Einschlußblenorrhoe beizumessen ist. Ebenso ist es noch strittig, ob diese beiden Krankheiten in Beziehung zu einander stehen.

II. Das gleichzeitige Vorkommen von Einschlüssen und Gonokokken ist nach den Untersuchungen aller Autoren, wie nach meinen eigenen zu selten, um einen Zusammenhang von Einschlüssen und Gonokokken wahrscheinlich zu machen. Außerdem weichen klinischer Verlauf und Verbreitung beider Krankheiten von einander ab. Eine Infektion mit Gonorrhoe von einer sichern reinen Einschlußblenorrhoe ist noch nicht beobachtet.

III. Die Befunde Herzogs in älteren Gonokokkenkulturen kann ich so wenig vollkommen bestätigen wie alle andern Autoren. Die Involutionsformen des Gonokokkus zeigen zwar in Einzelheiten Ähnlichkeit mit Elementen der Einschlußkörper, doch sind diese Formen nicht alleinige Domäne der Gonokokken, sondern sie finden sich auch bei anderen gramnegativen Kokken. Ebenso ist die Lysierung durch taurokollsaures Natron nicht spezifisch für Gonokokken und Einschlußkörper.

IV. Während das Virus von Trachom und Einschlußblenorrhoe filtrierbar ist, kommt diese Eigenschaft involvierten Gonokokkenkulturen nicht zu.

V. Während Trachom und Einschlußblenorrhoe auf Affen übertragbar sind, ist weder mir noch anderen Autoren eine Impfung mit jungen oder älteren Gonokokken gelungen.

VI. Das Impfexperiment Herzogs am Menschen ist nicht beweisend, da keine Sicherheit gegeben ist, daß er eine Reinkultur zur Impfung verwendete.

VII. Eine Identifizierung von Trachom und Gonorrhoe ist aus diesen Gründen abzulehnen.

Literatur.

1. Addario. Das pathogenetische Element des Trachoms. Archiv für Augenheilkunde. 1909. Band LXIV. Heft 3. p. 265. — 2. Derselbe. Diskussion zum Vortrag Clausens. XI. internationaler Ophthalmologenkongreß Neapel 1909. — 3. Derselbe. Über das Vorkommen der v. Prowazek- und Halberstaedterschen Körperchen in der normalen Bindehaut des Menschen und Affen. Arch. f. Augenheilkunde. Bd. LXVII. 1910. p. 197. — 4. Axenfeld. Bericht der 34. Vers. der ophthal. Ges. Heidelberg 1907. — 5. Derselbe. XVI. internat. med. Kongr. Budapest 1909. Ref. klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. VIII. N. F. 1909. p. 320. — 6. Barlow. Urethritis non gonorrhoica. Eine kritische Studie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. LXVI. p. 444. 1899. — 7. Bartels. Akutes Trachom mit Koch-Weeksschen Bazillen und Prowazekschen Körperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1909. p 9654. — 8. Bernheimer. Wiener klin. Wochenschr. 1909. p. 1614. — 9. Bertarelli. Zentralblatt f. Bakteriologie. I. Abt. Ref. Bd. XLIV. p. 161. — 10. Bertarelli und Cecchetto. Beitrag zur Ätiologie des Trachoms. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. XLVII. 1908. p. 432. — 11. Dieselben. Beiträge zur Ätiologie des Trachoms. Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. L. p. 36. — 12. Blaha. Ansteckender Scheidenkatarrh der Rinder und Trachomkörperchen, bzw. Prowazeksche Körperchen (Chlamydozoen) bei denselben. Berliner tierärztliche Wochenschrift. 1909. Nr. 48. — 13. Böing. Zelleinschlüsse bei Trachom und Konjunktivitiden. Arbeiten aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XL. 1912. p. 235. — 14. Botteri. Mikroskopische Befunde beim Frühjahrskat. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 41. — 15. Derselbe. Filtrierbakt. des Virus der Einschlußblenorrhoe und Widerstandsfähigkeit des Trachomvirus. Wiener klin. Wochenschr. 1912. p. 231. — 16. Derselbe. Klinische, experimentelle und mikroskopische Studien über Trachom, Einschlußblenorrhoe und Frühjahrskatarrh. Monatsh. f. Augenheilkunde. N. F. Bd. XIII. 1912. p 658. — 17. Brons. Beiträge zur Frage der gramnegativen Diplokokken der Bindehaut. Klin. Monatsh. f. Augenheilkunde. III. Bd. N. F. p. 1. — 18. Derselbe. Weitere Mitteilungen über gramnegative Diplokokken der Bindehaut, besonders über einen Fall von echten Weichselbaumschen Meningokokken. Zentralblatt f. Bakt. Orig. Bd. XLVIII. 1908. p. 141. — 19. Brückner. Diskussion zu Herzogs Vortrag. Bericht der 36. Vers. der ophthal. Ges. Heidelberg. 1910. — 20. Bumm. Beitrag zur Kenntnis der Gonorrhoe und des Gonokokkus Neisser. Wiesbaden. Bergmann. 1885. — 21. Cecchetto. Zur Kenntnis der Trachom-Körperchen. Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. LI. 1909. p. 536. — 22. Clausen. Zur Ätiologie des Trachoms. XI. intern. Ophthalmol.-Kongreß Neapel. Ref. klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 47. Jahrg. April 1909. — 23. Derselbe. Wie sind die Trachomkörperchen differentialdiagnostisch zu verwerten? Klinisches Jahrbuch 1909. Band XXI. pag. 505. — 24. Delfosse. Journal des maladies cut. et syph. 1897. p. 26. 25. Di Santo. Darstellung der Trachomkörperchen im Schnitt und in der Tiefe der Gewebe. Arch. f. Augenheilk. Bd. LXI. 1908. p. 387. — 26. Derselbe. Verhdl. d. Berl. Ophthalm.-Ges. 17./XII. 1908. Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde. 1909. Februar. p. 191. — 27. Derselbe. Untersuchungen über die sogenannten Trachomkörperchen. Klin. Jahrb. 1909. Bd. XXI. p. 491. — 28. Erdmann. Ber. d. 35. Vers. d. ophthalm. Ges. Heidelborg. 1908.



— 29. Fermi und Repetto. Über die Filtrierbarkeit des Trachomerregers etc. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 38. — 30. Flemming. Weiteres über die bei Trachom erhobenen Befunde. Berl. Ophthalm.-Ges. 20./I. 1910. — 31. Derselbe. Über das Vorkommen der sogenannten Trachomkörperchen. Ges. d. Charitéärzte. 3./II. 1910. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1910. p 796. — 32. Derselbe. Klinischer Verlauf desquamierender Katarrhe der Konjunktiva bei Trachomkörperbefund. Charité-Annalen. Bd. XXXIV. 1910. p. 622. — 33. Derselbe. Über die sogen. Trachom-Körperchen. Archiv für Augenheilk. Bd. LXVI. 1910. p. 63. — 34. Derselbe. Über Chlamydozoen vom Standpunkt des Mediziners. 4. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie. Zentralbl. für Bakt. Ref. Bd. XLVII. Beilage. p. 98. — 35. Gallenga. XVI. internat. med. Kongreß. Budapest 1909. Ref. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. — 36. Derselbe. Diskussion zu Clausens Vortrag. XI. intern. Ophthalm.-Kongreß Neapel 1909. — 37. Greef und Clausen. Bericht über den I. Trachom-Kongreß in Palermo. Klin. Jahrb. Bd. XVII. p. 406. 1907. — 38. Greef. Über eigentümliche Doppelkörnchen in Trachomzellen. Deutsche mediz. Wochenschr. 1907. H. 23. — 39. Greef, Frosch und Clausen. Untersuchungen über die Entstehung und Entwicklung des Trachoms. Archiv f. Augenheilkunde. Bd. LVIII. 1907. — 40. Greef und Clausen. Über Doppelkörner in Trachomzellen. 34. Vers. d. Ophthalmol.-Ges. in Heidelberg. 1907. — 41. Greef, Frosch und Clausen. Untersuchungen über die Entstehung und Entwicklung des Trachoms. Arch. f. Augenheilkunde. 1908. Bd. LIX. H. 2. p. 203 — 42. Dieselben. Zu den Bemerkungen v. Prowazek. Arch. f. Augenheilk. 1900. Bd. LIX. p. 200. Vers. der ophthalm. Ges. Ber. der 35. — 43. Greef. Weiteres über unsere Trachombefunde. Heidelberg 1908. — 44. Greef, Frosch und Clausen. Untersuchungen über die Entstehung und Entwicklung des Trachoms. Klin. Jahrbücher. 1908. Bd. XIX. p. 101. — 45. Greef. Die Erreger des Trachoms. Deutsche mediz. Wochenschr. 1909. Nr. 12. p. 517. — 46. Derselbe. Zur Entdeckung der Trachom-Körperchen. Klinisches Monatsbl. f. Augenheilk. 1909. Bd. VIII. N. F. p. 84. — 47. Derselbe. XVI. intern. med. Kongreß Budapest 1909. Ref. Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde. — 48. Derselbe. Die Übertragbarkeit des Trachoms. Klin. Jahrb. Bd. XXI. 1909. — 49. Derselbe. Festschrift für Schmidt-Rimpler. Beilageh. z. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1909. p. 49. — 50. Derselbe. Zu den Bemerkungen von Halberstaedter und v. Prowazek. Deutsche med. Wochenschrift. 1909. Nr. 17. — 51. Derselbe. Der jetzige Stand der Trachomkörperfrage. 37. Vers. d. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1911. Bericht Wiesbaden. Bergmann 1912. p. 234. — 52. Goldzieher. Die Pathologie des Trachoms. Berliner klin. Wochenschr. 1905. 41. p. 1298. — 53. Derselbe. Beitrag zur Pathologie des Trachoms. Graefes Archiv 1906. Bd. LXIII. — 54. Grüter. Prowazeksche Trachom-Körperchen. Münchener med. Wochenschr. 1909. Nr. 38. — 55. Guiard. Ann. d. mal. d. org. gén. urin. 1897. p. 449. — 56. Gutfreund. Wiener klin. Wochenschrift. 1909. Nr. 25. — 57. Halberstaedter und v. Prowazek. Über Zelleinschlüsse parasitärer Natur bei Trachom. Arbeiten a. d. Kaiserlichen Gesundheitsamt. 1907. Bd. XXVI. p. 44. — 58. Dieselben. Zur Ätiologie des Trachoms. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 32. — 59. Dieselben. Chlamydozoenbefunde bei Gonorrhoea neonatorum non gonorrhoica. Berl. klin. Wochenschrift. 1909. Nr. 41. p. 1839. — 60. Dieselben. Zu dem Aufsatz „Die Erreger des Trachoms“ von Greef. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1909. Nr. 17. — 61. Dieselben. Zur Ätiologie des Trachoms. Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 24. p. 1110. — 62. Halberstaedter. Entsteht der Trachomerreger durch Mutation des Gonokokkus? Berliner klin. Wochenschr. 1910. p. 1496. — 63. Halberstaedter und v. Prowazek. Über die Bedeutung der Chlamydozoen bei Trachom und Blenorrhoe. Berliner klin. Wochenschrift. 1910. Nr. 15 und 16. p. 661. —



64. Halberstaedter. Über nicht gonorrhoische Säuglingsblenorrhoe. Arbeiten zum 10jährigen Bestehen des Kinderasyls der Stadt Berlin. Mai 1911. — 65. Derselbe. Trachom und Chlamydozoenerkrankungen der Schleimhäute. v. Prowazeks Handbuch der pathogenen Protozoen. 2. Lieferung. p. 172. 1911. — 66. Derselbe. Berliner ophthalm. Ges. 20./I. 1910. — 67. Hartmann. Über Chlamydozoen. Bericht der 4. Tagung d. freien Ver. f. Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. XLVII. Beilageheft p. 94. 1910. — 68. Herford. Neue Ergebnisse der Trachomforschung. Vortrag i. d. militärärztl. Gesellsch. Berlin. 22. Juni 1908. — 69. Derselbe. Demonstration von Trachomkörperchen. Ophthalm. Ges. Berlin. 26. Juni 1908. — 70. Derselbe. Beiträge zur Trachomforschung. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. XLVII. 1909. — 71. Herzog. Darstellung der Trachomkörper im Schnittpräparat. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 33. p. 1425. — 72. Derselbe. Internat. med. Kongr. in Budapest. 1909. Bericht der IX. Sektion. 1910. H. 2. — 73. Derselbe. Tägliche Rundschau. 1910. April. — 74. Derselbe. Über die Natur des Trachomerregers. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 42. — 75. Derselbe. Über die Natur und Herkunft des Trachomerregers und die bei seiner Entstehung zu beobachtende Erscheinung der Mutierung des Gonokokkus Neisser. Monographie. Wien. Urban & Schwarzenberg. 1910. — 76. Derselbe. Erwiderung auf die Bemerkung Lindners. Deutsche mediz. Wochenschr. 1910. Nr. 33. p. 1535. — 77. Derselbe. Über eine neue Methode zur Schnellfärbung und Kontrastfärbung der Trachomkörper im Schnittpräparat. Graefes Arch. 1910. Bd. LXXIV. — 78. Herzog. Über die Natur des Trachomerregers. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 23. — 79. Derselbe. Über die Ätiologie des Trachoms. Ber. über die 36. Vers. d. ophthalm. Ges. Heidelberg. 1910. Wiesbaden. Bergmann. 1911. — 80. Derselbe. Über die Involutionsformen des Gonokokkus Neisser und ihre Rolle als intraepitheliale symbiotische Zellparasiten. Virchows Arch. 1913. p. 243. — 81. Hess und Römer. Übertragungsversuche von Trachom bei Affen. Archiv für Augenheilk. Bd. LV. 1906. p. 1. — 82. Heymann. XVI. internat. mediz. Kongreß Budapest. 1909. Ref. Klin. Monatsblatt für Augenheilkunde. — 83. Derselbe. Über die Trachom-Körperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 39. p. 1092. — 84. Derselbe. Diskussionsbemerkungen zu den Referaten Hartmann und Flemming „Über Chlamydozoen". Ber. über d. 4. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. XLVII. Beilage. — 85. Derselbe. Über die Fundorte der Prowazekschen Körperchen. Berl. klin. Wochenschr. 1910. p. 663. — 86. Derselbe. Mikroskopische und experimentelle Studien über die Fundorte der v. Prowazek-Halberstaedterschen Körperchen. Monatsbl. f. Augenheilk. N. F. Bd XI. 1911. — 87. Derselbe. Gegenwärtiger Stand der Trachomforschung. 1. Jahresvers. d. Royal Instituts of Public Health (London). Berlin. 24.—28. Juli 1912. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912. p. 2149. — 88. Huntemüller. Filtrierbare Virusarten. Zeitschr. f. Chemotherapie. Bd. II. H. 1. 1913. — 89. Jadassohn. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1898. Bd. XLIII. p. 319. — 90. Derselbe. Handbuch der Geschlechtskrankheiten. 1911. Bd. I. p. 358. — 91. Derselbe. Handbuch der Geschlechtskrankheiten. 1911. Band I. pag. 324. — 92. Jancke. Zelleinschlüsse bei Harnröhrenblenorrhoe. Deutsche medizin. Wochenschrift. 1910. Nr. 21. — 93. Junius. Zur Ätiologie des Trachoms. Ber. der 37. Vers. d. ophthalm. Ges. Heidelberg 1911. p. 223. — 94. Kadlicky. Trachom-Körper. Časop. lékařů českých. Nr. 51. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912. p. 286. — 95. Kiribuchi u. Kodama. Zelleinschlüsse bei Trachom. Ref. Deutsche med. Wochenschrift. 1908. Nr. 40. p. 1751. — 96. Kraus. Diskussion zu Römers Vortrag. Zentralblatt f. Bakteriologie. Ref. Bd. XVII. 1909. — 97. Krückmann. Diskussion zum Vortrag Picks. Ref. Deutsche mediz. Wochenschr. 1909. p. 324. — 98. v. Krüdener. Zellparasiten bei Tra-



chom. Petersburger mediz. Wochenschr. Nr. 19 u. 24. 1908. — 99. Derselbe. Ber. d. 35. Vers. d. ophthalm. Ges. Heidelberg 1908. — 100. Derselbe. Über die Ursachen des Trachoms. Petersburger med. Wochenschr. 1908. Nr. 52. — 101. Krusius. Diskussion zu Herzogs Vortrag. Bericht über die 36. Versammlung der ophthalm. Gesellsch. Heidelberg 1910. — 102. Leber. Bericht der 34. Vers. der ophthalm. Ges. Heidelberg 1907. p. 101 u. 341. — 103. Derselbe. Zur Trachomfrage. Ber. der ophthalm. Ges. Heidelberg 1908. — 104. Derselbe. Verh. d. Berl. ophthalm. Ges. Sitzung vom 17. Dezbr. 1908. — 105. Leber und Hartmann. Untersuchungen zur Ätiologie des Trachoms. Klin. Jahrbuch. 1909. Bd. XXI. p. 481. — 106. Lindner. Sitzung d. Wiener ophthalm. Ges. vom 27./X. 1909. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. XXII. 1909. p. 548. — 107. Derselbe. Über den jetzigen Stand der Trachomforschung. Wiener klin. Wochenschrift. 1909. Nr. 50. p. 1742. — 108. Derselbe. Vortrag in der k. k. Ges. der Ärzte in Wien. 19./XI. 1909. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 47. p. 1659. — 109. Derselbe. Sitzung der Wiener ophthalm. Ges. 16./VI. 1909. Zeitschrift für Augenheilk. Bd. XXII. p. 270. — 110. Derselbe. Die freie Initiaform der Prowazekschen Einschlüsse. Wiener klin. Wochenschrift. 1909. Nr. 49. p. 1697. — 111. Derselbe. Übertragungsversuche von gonokokkenfreier Blenorrhoea neonatorum auf Affen. Wiener klin. Wochenschrift. 1909. Nr. 45. p. 1555. — 112. Lindner, Fritsch und Hofstätter. Experimentelle Studien zur Trachomfrage. Graefes Archiv für Ophthalm. 76. — 113. Lindner. Zur Ätiologie der gonokokkenfreien Urethritis. Wiener klin. Wochenschrift. 1910. Nr. 8. — 114. Derselbe. Die freie Initialform der Prowazekschen Einschlüsse. Graefes Arch. Bd. LXXVI. 1910. p. 559. — 115. Derselbe. Sitzungsbericht der 36. Vers. der ophthalm. Ges. Heidelberg. 1910. — 116. Derselbe. Zur Färbung der Prowazekschen Einschlüsse. Zentralblatt für Bakt. I. Abt. Org. Bd. LV. p. 429. — 117. Derselbe. Über die Natur des Trachom-Erregers. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 28. p. 1932. — 118. Derselbe. Gonoblenorrhoe, Einschlußblenorrhoe und Trachom. Graefes Archiv. 1911. Bd. LXXVIII. p. 345. — 119. Derselbe. Zur Frage des Trachomvirus. 5. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie. Bericht. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 1911. p. 23. — 120. Lodato. XI. internat. ophthalm. Kongreß. Neapel. 1909. — 121. Mc. Kee. The trachoma bodies from the normal conjunctiva. The ophthal. Record. Vol. XIX. 1910. p. 292. — 122. Deyer und Meyerhof. Über Befunde von Trachomkörperchen in Ägypten. Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde. 1910. Bd. IX. N. F. p. 476. — 123. Meyerhof. Über die epidemische gonorrhoische Augenentzündung in Ägypten und ihre Beziehung zum Trachom. Klin. Jahrb. XXIV. 1911. p. 381. — 124. Mijaschita. Über die sogenannten Trachom-Körperchen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde. 46. Jahrg. 1908. — 125. Migajima. Zelleinschlüsse in Trachom-Körnern. Ref. Deutsche mediz. Wochenschr. 1908. Nr. 10. — 126. Morax, Lindner und Bollack. Recherches expérimentales sur l'ophthalmie non gonococcique des nouveau-nés dite „à inclusion". Annales d'oculistique. Bd. CXLV. 1911. p. 321. — 127. zur Nedden. Über die Erreger des Trachoms. Berl. klin. Wochenschrift. 1909. p. 2167. — 128. Derselbe. Über die Bedeutung der Trachom-Körperchen. Archiv f. Augenheilkunde. 1910. Bd. LXV. p. 355. — 129. Derselbe. Ätiologie des Trachoms. Deutsche mediz. Wochenschrift. 1911. p. 144. — 130. Neisser, A. und Scholtz. Gonorrhoe. In Kolle-Wassermanns Handbuch. Bd. III. 1903. — 131. Neufeld. Diskussion zum Vortrag Flemming. 4. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakteriol. I. Abt. Ref. 1910. — 132. Pascheff. Sitzungsbericht des XVI. internat. med. Kongresses in Budapest. Ref. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1909. Bd. VIII. N. F. p. 341. — 133. Derselbe. Über die „Chlamydozoen" oder „Trachom-Körperchen" und andere eigenartige Körperchen. Epitheleinschlüsse.

Graefes Arch. Bd. LXXIII. p. 175. — 134. Pfeiffer. Diskussion zum Vortrag Römer. Bericht der 34. Vers. der ophthalmol. Ges. Heidelberg. 1907. p. 10. — 135. Picard. Annales des maladies des organes génito-urinaires, 1896, p. 748. — 136. Pick. Trachom-Körper. Deutsche Med. Wochenschr., 1909, p. 324. — 137. v. Prowazek. Chlamydozoen, 1907. Archiv f. Protistenkunde. — 138. Derselbe. Bemerkungen zur Kenntnis der pathogenen Mikroorganismen „Chlamydozoen.“ Münchener Med. Woch. 1908, Nr. 19. — 139. v. Prowazek und Beaurepaire Aragao. Weitere Untersuchungen über Chlamydozoen. Münchener Med. Wochenschr., 1909, Nr. 13. — 140. v. Prowazek. Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 24, p. 1138. — 141. Derselbe. Die Chlamydozoen als intrazelluläre symbiotische Krankheitserreger. Ergebnisse der wissenschaftlichen Medizin, Leipzig, 1910. — 142. v. Prowazek und Leber. Über eine neue infektiöse Bindehauterkrankung. Berliner klin. Wochenschr., 1911, p. 217. — 143. Radziejewski. Trachom-Körperchen im tiefen Gewebschnitt. Wochenschr. f. Ther. u. Hyg. d. Auges, 1908/09, Jahrg. 12. p. 361. — 144. Derselbe. XVI. internat. Kongreß, Budapest 1909. Ref. klin. Monatsbl. f. Augenheilk. — 145. Reis. Die sogenannten Trachom-Körperchen vom Standpunkt der bisherigen Forschung über die Ätiologie des Trachoms. Wiener klin. Wochenschr., 1909, p. 889. — 146. Römer. Bericht d. 34. Vers. d. ophthalm. Ges., Heidelberg, 1907, p. 101. — 147. Derselbe. Negative Untersuchungen bei Trachom. Tagung d. fr. Ver. für Mikrobiologie, Berlin 1908. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 17. 1909. — 148. Rona. Archiv. f. Dermatologie und Syph. 1896, p. 251. — 149. Schiele. Trachomzeugung durch Greef sche Trachom-Körperchen. Wochenschr. f. Hygiene u. Therapie d. Auges. 1908/09. Jahrg. 12, p. 115. — 150. Derselbe. XVI. internat. Kongreß, Budapest 1909. Ref. klin. Monatsbl. f. Augenheilk. — 151. Derselbe. Über Trachom bei Neugeborenen. Wochenschr. f. Therapie u. Hygiene d. Auges, 1909/10, Jahrg. 13, p. 216. — 152. Derselbe. 37. Vers. d. ophthalm. Ges. Heidelberg, 1911, Wiesbaden, Bergmann 1912, p. 244. — 153. Schmeichler. Chlamydozoenbefund bei nicht gonorrhoischer Blenorrhoe der Neugeborenen. Berl. Klin. Wochenschr. 1909, Nr. 46, p. 2057. — 154. Schmidt-Rimpler. Ist der Trachomerreger entdeckt? Münchener Med. Wochenschrift, 1909, Nr. 31. — 155. Siebert. Zelleinschlüsse bei Urethritis non gonorrhoica. Münchener Med. Wochenschr. 1910, Nr. 24. — 156. Stargardt. 35. Vers. d. ophthalm. Ges., Heidelberg, 1908. — 157. Derselbe. Trachom-Körperchen bei Ophthalmoblenorrhoe. Deutsche Med. Wochenschr., 1909, Nr. 39. — 158. Derselbe. Epithelzellenveränderungen bei Trachom und anderen Konjunktivalerkrankungen. Graefes Archiv 1909, Bd. 69, p. 525. — 159. Sowade. Zelleinschlüsse bei Genitalsekreten. Med. Klinik, 1910, p. 1616. — 160. Thierfelder. Beiträge zur Lehre vom Trachom. Diss. Rostock, 1909. — 161. Uhlenhuth und Böing. Chlamydozoenbefunde bei Schweinepest. Hefeland sche Gesellschaft, 14. Juli, 1910. Berl. klin. Wochenschr. 1910, p. 1514. — 162. Uhthoff. Diskussion zu Herzogs Vortrag. Ber. d. 36. Vers. d. ophthalm. Ges., Heidelberg, 1910. — 163. Verderame. Beiträge zum Befund gramnegativer Diplokokken auf der menschlichen Bindehaut. Zentralbl. für Bakt., 1910. Bd. LIV, H. 6. — 164. Wertheim. Der Gonokokkus auf künstlichem Nährboden. Vers. d. Gesellsch. Deutscher Naturforscher u. Ärzte, 1899. Bericht Leipzig 1900. — 165. Derselbe. Die aszendierende Gonorrhoe beim Weibe. Archiv für Gynäkologie. Bd. XXXXII. 1892. H. 1. — 166. Wolfrum. Med. Ges., Leipzig, 13. Juli 1909. Münchener Med. Wochenschr. 1909, p. 2037. — 167. Derselbe. Trachombefunde in Ausstrich und Schnitt. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. VIII, N. F., 1909, p. 411. — 168. Derselbe. Trachom-Forschung. Fortschritte der Medizin Nr. 31, 1909. — 169. Derselbe. Über die Einschlußerkrankungen der menschlichen Bindehaut. Bericht über die 36. Vers. d. ophthalm. Ges., 1910,

Heidelberg. — 170. Derselbe. Beiträge zur Trachomforschung. Kl. Monatsbl. f. Augenheilk., 1910, Bd. XLVIII, Beilageheft, p. 154. — 171. Zade. Naturh. med. Verein Heidelberg, 27./XI. 12, Ref. Deutsche Med. Woch. 1912, p. 1474.

Nach Abschluß der Arbeit sind mir noch folgende Publikationen zugänglich geworden: die im Text berücksichtigt sind:

172. Addario und La Ferla. Über die Bedeutung einiger Zelleinschlüsse der normalen und pathologischen Bindehaut und anderer Schleimhäute. Annali di Ottalmologia. Bd. LI. 1912. Ref. Zentralbl. f. Augenheilk. Supplement 1912. — 173. Addario. Über die Bedeutung einiger bei Trachom gefundener und für parasitär gehaltener Bildungen. Arch. f. Augenheilk. Bd. LXXII. 1912. p. 191. — 174. Clausen. Der heutige Stand der Trachomkörperchenfrage. Verein der Augenärzte von Ost- und Westpreußen. 9. Juni 1912. Zeitschrift f. Augenheilk. 1912. Bd. XXVIII. p. 286. — 175. Cuénod. Le trachome ou conjonctivite granuleuse en Tunesie. Tunis 1912. Ref. Zentralb. f. Augenheilk. April 1913. p. 116. — 176. Hesse. Beiträge zur Trachomfrage. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Juni 1911. — 177. Huntemüller und Paderstein. Chlamydozoenbefunde bei Schwimmbadkonjuntivitis. Deutsch. medizin. Wochenschrift 1913. p. 63. — 178. Isabolinsky und Spassky. Zur Frage über den diagnostischen Wert der „Chlamydozoa" Prowazek Halberstaedter beim Trachom. Zeitschr. f. Augenheilkunde Bd. XXIX. p. 109. — 179. Knape. Om trakomkontagiet. Finska Läkaresällsk Handl. 52. I. 386. Ref. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. XXVIII. 1912. p. 75. — 180. Kuczerenko. Über die Trachomkörperchen von Prowazek und Halberstaedter und ihre diagnostische Bedeutung. Russky Wratsch 1912. Nr. 29. Ref. Münchn. med. Wochenschrift 1913. — 181. Kuhnt und Pfeiffer. Zeitschrift f. Augenheilk. 1905. Bd. XIII. p. 321. — 182. Lasarew und Petrow. Über die Häufigkeit des Befundes von Prowazek-Halberstaedterschen Einschlußkörperchen bei Trachom und anderen Konjunktivalerkrankungen. Westn. Ophthalm. Bd. XXIX. 1912. p. 755. Ref. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. LI. 1. 1913. p. 849. — 183. Leber und v. Prowazek. Experimentelle Trachomstudien. Graefes Archiv. Bd. LXXXV. 1913. p. 204. — 184. Lindner. Zur Biologie des Einschlußblenorrhoe-(Trachom-) Virus. Greefes Archiv f. Ophth. Bd. LXXXIV. 1913. p. 1. — 185. Löhlein. Klinischer und experimenteller Beitrag zur Frage nach der Bedeutung der im Auge gefundenen Epitheleinschlüsse. Archiv f. Augenheilk. Bd. LXX. 4. p. 392. — 186. Derselbe. Deutsch. med. Wochenschrift. 1912. p. 244. — 187. Derselbe. Epitheleinschlüsse und Trachom. Greefes Archiv. Bd. LXXXIV. 1913. p. 554. — 188. Nicolle, Quénod und Baizot. Annales d'occulist. 1913. Ref. Zentralbl. f. Augenheilk. 1914, Januar. — 189. Noguchi und Cohen. Experiments on the so called trachoma bodies. The journal of experimental medicine. T. XVIII. Nr. 5. p. 572. — 190. Sattler. Was wissen wir über die Ätiologie des Trachoms? Med. Klinik 1911. p. 577. — 191. Derselbe. Med. Ges. Giessen. 14./I. 13. — 192. Derselbe. Ätiologie des Trachoms und der gonokokkenfreien Säuglingsblenorrhoe. Deutsch. med. Wochenschrift 1913. Nr. 21. p. 1020. — 193. Sussmann. Zur Kenntnis der Einschlußblenorrhoe der Neugeborenen. Deutsch. med. Wochenschrift. 1913. p. 1545. — 194. Stanculeanu und Mihail. Das Trachom nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung. Wien und Leipzig 1912. Ref. Zentralbl. f. Augenheilk. Bd. XXXVI. 1912. p. 248. — 195. Stiel. Zur Trachomätiologie. 84. Vers. deutscher Naturforscher und Ärzte. Münster i. W. 1912. — 196. v. Szily. Zur Zellpathologie der Hornhaut und Bindehautepithelien. Vers. der ophthalm. Ges. Heidelberg 1911. — 197. Wolfrum. Über die dem Trachom der Erwachsenen analloge Bindehauterkrankung der Neugeborenen. Münch. med. Woch. 1911. p. 1503.

[Weitere eingehende Literaturangaben siehe bei Botteri (16)].

Eingelaufen am 3. Januar 1914.



Aus dem physiologischen Laboratorium (Dr. A. Bornstein) und der Abteilung für Haut- und Geschlechtskranke (Dr. Ed. Arning) am Allgem. Krankenhause St. Georg in Hamburg.

Über eine unspezifische Abbaureaktion im Serum gewisser Syphilitiker.[1]

Von **A. Bornstein, O. Nast** und **M. Nickau.**

Abderhalden hat bekanntlich im Laufe der letzten Jahre die Ansicht entwickelt, daß unter Umständen im Serum von Menschen und Tieren eiweißverdauende Fermente von großer Spezifizität vorkommen. So gibt Abderhalden an, daß während der Schwangerschaft ein Ferment gebildet wird, das Plazentareiweiß verdaut, während es andere Eiweißstoffe unverändert läßt. Diese Anschauungen sind in der letzten Zeit so oft diskutiert worden, daß es nicht nötig erscheint, im einzelnen auf sie einzugehen. Wir haben uns der Frage zugewandt, ob nicht unter bestimmten Umständen im menschlichen Serum proteolytische Fermente vorkommen, die weniger oder garnicht spezifisch sind. Wir möchten in der vorliegenden Mitteilung zunächst über unsere Erfahrungen bei Syphilitikern berichten. Die von uns benutzte Methodik war das Abderhaldensche Dyalisierverfahren. Als Organe, deren Verdauung durch das Serum wir beobachten wollten, verwendeten wir normale und pathologische Schilddrüse (Struma colloides, Basedow-Struma, Thymus, Placenta sowie verschiedene Karzinome und Sarkom). Die Reaktion wurde genau nach den von Abderhalden gegebenen Vorschriften (Abwehrfermente II. Auflage) angestellt; wir benutzten jeweils 1 cm^3 Serum. Alle Reaktionen wurden doppelt angestellt und nur verwertet, wenn beide Versuche das gleiche Resultat ergaben. Zum Vergleich stellte Herr Dr. Jacobsthal liebenswürdigerweise uns die Resultate der in seiner

[1]) Eine vorläufige Mitteilung unserer Befunde erfolgte am 16. Dezember 1913 im Hamburger biologischen Verein [cf. Bornstein, Derm. Wochenschr. 1914. Nr. III].



Abteilung angestellten Wassermann-Reaktiouen zur Verfügung, wofür wir ihm zu großem Danke verpflichtet sind. Die W.-R. wurden einmal in der gewöhnlichen Art (mit alkoholischem Herzextrakt) und außerdem mit einigen verfeinerten Methoden (Jacobsthalsche Kältemethode, Sachssche Cholesterinmethode) ausgeführt.

Bei der großen Anzahl von Kontrollen, die bei diesem Versuchsplan nötig waren, war es nicht möglich, alle die genannten Organe bei jedem einzelnen Falle zu verwenden, und wir mußten uns fast immer mit einer Auswahl begnügen.

Wie aus unseren Tabellen hervorgeht, waren in der größeren Anzahl der untersuchten Sera abbauende Fermente nicht nachzuweisen. Nur in 7 von 50 Fällen (also immerhin in 14%) waren mit Sicherheit abbauende Fermente vorhanden. Diese Fälle sind in Tabelle I zusammengestellt. Es handelt sich dabei, wie übrigens auch bei den anderen von uns untersuchten Kranken, durchwegs um Männer; um so auffallender muß es erscheinen, daß 6 von diesen 7 Fällen mit Sicherheit Plazentaeiweiß abzubauen im stande waren. Überhaupt wurden bei diesen 7 Fällen fast alle Organe abgebaut: nur je einmal wurde in den Fällen der Tabelle III Schilddrüse, Basedow-Struma, Karzinom und Thymus nicht abgebaut, während einmal der Abbau von Plazenta fraglich war.

Zur Erklärung dieser Erscheinung könnte man mit Abderhalden annehmen, daß alle unsere Organe noch bluthaltig gewesen wären. Wir können das nicht zugeben, wir haben unsere Organe jeweils viele Stunden lang mit äußerster Sorgfalt in der Art entblutet, wie wir es im Abderhaldenschen Institut gesehen haben. Wir benutzten ferner auch eine Plazenta, die der eine von uns im Abderhaldenschen Institute hergestellt hatte. Um aber sicher zu gehen, haben wir als Kontrolle in 3 unserer Fälle ein Organ benutzt, aus dem mit Absicht das Blut nicht entfernt war. Wir wählten aus Gründen, die hier nicht näher besprochen werden sollen, als Organ die Schilddrüse, und wir fanden, daß zweimal diese bluthaltige Schilddrüse ebenso abgebaut wurde wie die anderen Organe, einmal jedoch nicht vom Serum angegriffen wurde. Im letzten Falle kommen wir also auf diesem

Wege zu dem Schlusse, daß es nicht ein etwa noch vorhandener Blutgehalt der Organe gewesen sein kann, der die positive Reaktion veranlaßte.

Von einigem Interesse erscheint uns noch das Verhältnis der Abbaureaktion zur Wassermann'schen Reaktion. Es läßt sich schematisch etwa folgendermaßen beschreiben: Beim Auftreten des Primäraffektes (2 Fälle) war die Wassermann-Reaktion noch negativ, in diesen Fällen ist die Abbaureaktion ebenfalls negativ. In den latenten Fällen blieb die W.-R. vielfach trotz Behandlung mit Quecksilber und Salvarsan positiv, die Abbaureaktion ist auch in diesen Fällen negativ. In einer Anzahl von Fällen aber sehen wir, daß unter dem Einflusse der Behandlung der Wassermann wieder negativ wird, in diesem Falle wird die Abbaureaktion positiv.

Von diesem Schema gibt es einige Ausnahmen. In einem einzigen Falle waren Abbau und Wassermann'sche Reaktion gleichmäßig positiv, in diesem Falle bestanden leichtes Fieber und Enteritis.

Eine Mittelstellung nehmen die in Tabelle II aufgeführten „zweifelhaften Abbaureaktionen“ ein; als solche bezeichneten wir Fälle, in denen entweder nur das eine oder andere Organ abgebaut wurde, oder in denen der Ausfall der Reaktion so schwach positiv war, daß man sich nicht darüber klar war, ob es sich um eine sehr schwache Abbaureaktion oder um eine Zufälligkeit handelt. In dieser Tabelle finden sich Fälle von positivem und negativem Wassermann ziemlich bunt gemischt. Ferner ist ein Fall zu nennen, bei dem vor unseren Augen eine vorher positive Wassermann-Reaktion negativ wurde, während der Abderhalden höchstens für ganz kurze Zeit schwach positiv wurde.

Schließlich seien noch 2 Fälle besonders erwähnt. In einem verschwand eine positive Abbaureaktion nach einigen Wochen aus dem Serum, im anderen wurde eine sehr schwache Abbaureaktion stärker positiv, während gleichzeitig der Wassermann, der zuerst mit der verfeinerten Methode noch positiv war, negativ wurde. In diesem Falle drängt sich die Annahme einer Beziehung zwischen Wassermann- und Abbaureaktion besonders stark auf. Über die Gründe der

Erscheinung läßt sich vorläufig noch wenig sagen. Da wir eine große Anzahl von Fällen untersucht haben, die oft und reichlich mit Hg und Salvarsan behandelt waren und trotzdem eine Abbaureaktion nicht gaben, so ist eine einfache Beziehung zwischen Behandlung und Abbaureaktion jedenfalls nicht vorhanden.

Andererseits wird man nicht umhin können, sich die Frage vorzulegen, ob wir mit der „Abbaureaktion“ überhaupt proteolytische Fermente bei unseren Syphilitikern nachweisen. Wir wissen eigentlich nur, daß in unseren Fällen aus dem Gemisch von Serum und Organ diffusible Substanzen frei geworden sind, die die Ninhydrinreaktion geben.

Das können gewiß Peptone, Aminosäuren oder ähnliche Körper sein, es können aber sicherlich, wie verschiedene Autoren gezeigt haben, auch ganz andere Körper sein. Aber sogar wenn man annimmt, daß es sich um die genannten Eiweißabbauprodukte handelt, so ist damit noch nicht gesagt, daß dieselben aus dem Organeiweiß gebildet worden sind, sondern es liegen sehr wohl die verschiedensten Möglichkeiten einer anderweitigen Entstehung solcher Peptone und Aminosäuren vor.

Wenn wir also auch außerstande sind eine Erklärung des Wesens der Reaktion zu geben, so scheint uns doch die Tatsache von Interesse zu sein, daß wir in der Lage sind, im Serum des Syphilitikers nach Negativwerden der Wassermannschen Reaktion durch die Abbaureaktion das Vorkommen pathologischer Stoffe nachzuweisen.

Zusammenfassung: *Im Serum gewisser Syphilitiker findet sich eine unspezifische oder jedenfalls sehr wenig spezifische Abbaureaktion auf eine große Anzahl von Organen vor; untersucht wurden normale und pathologische Schilddrüsen, Thymus, Plazenta, Karzinom und Sarkom. Dafür, daß die Reaktion unspezifisch ist, spricht neben der Verschiedenartigkeit der Organe der Umstand, daß Plazenten von Männern abgebaut wurden. Namentlich bei solchen Syphilitikern wurde eine solche Abbaureaktion gefunden, bei denen die Wassermann'sche Reaktion wieder negativ geworden war.*





Tabelle I.
Positive Abbau-Reaktion.

Name	Datum	Thyreodea	Thyreodea bluthaltig	Struma colloid.	Basedow-Struma	Thymus	Plazenta	Karzinome	Sarkome	Wasserm.-R. gew.	Wasserm.-R. verfeinert
We.	22./IX.	—	.	.	+	.	+	+	+	—	—
B.	25./IX.	.	.	.	+	.	+	±	.	—	—
C.	11./X.	.	—	.	.	+	+	+	.	—	—
Tsch. . . .	16./X.	+	+	.	.	+	+	—	+	++	++[1])
Ho.	31./X.	±	.	.	—	+	+	.	+	—	+
He.	26./XI.	.	.	.	±	—	±	+	.	—	—
ders. . . .	2./XII.	.	.	.	—	.	—	—	.	—	—
Pe.	„	.	±	.	±	.	—	±	.	—	+
ders. . . .	10./XII.	.	+	.	+	.	±	+	.	—	—

Tabelle II.
Zweifelhafte Abbau-Reaktion.

Name	Datum	Thyreodea	Thyreodea bluthaltig	Struma colloid.	Basedow-Struma	Thymus	Plazenta	Karzinome	Sarkome	Wasserm.-R. gew.	Wasserm.-R. verfeinert
Baumg. . .	22./IX.	—	.	.	±	.	.	+	±	—	—
Ha.	30./IX.	—	.	.	—	.	—	±	+	—	++
B.	11./X.	.	—	.	.	—	+	—	.	++	++
Ja.	„	.	—	.	.	±	±	—	.	—	—
M.	„	.	—	.	.	—	+	—	.	—	—
B.	16./X.	±	.	.	.	.	±	—	±	++	++
Be.	31./X.	.	±	—	±	.	+	.	—	—	—
Gro.	„	.	—	.	+	+	—	—	.	++	++
St.	29./XI.	.	.	.	.	.	±	+	.	—	++[2])
ders. . . .	1./XII.	.	.	.	.	±	±	±	±	.	.
L.	3./XII.	.	—	.	±	±	±	±	.	++	++

Tabelle III.
Negative Abbau-Reaktion.

I. positiver Wassermann.

Name	Datum	Thyreodea	Thyreodea bluthaltig	Struma colloid.	Basedow	Thymus	Thymus schl. beh.	Plazenta	Karzinome	Sarkome	Wasserm.-R. Alk.	Wasserm.-R. verfeinert
G. . . .	22./IX.	—	.	.	—	.	.	.	— 2×	.	—	+
W. . .	„	—	.	.	—	.	.	—	—	—	++	++
P. . . .	„	—	.	.	—	.	.	.	—	.	++	++
Dic. . .	23./IX.	.	.	.	.	.	.	—	±	—	++	++
Pa. . .	24./IX.	.	.	.	—	.	.	—	— 4×	—	++	++

[1]) Leichtes Fieber, Enteritis.
[2]) Leichte Phlegmone am Arm infolge Salvarsaninjektion.

Name	Datum	Thyreodea	Thyreodea bluthaltig	Struma colloid.	Basedow	Thymus	Thymus schl. beh.	Plazenta	Karzinome	Sarkome	Wasserm.-R.	
											Alk.	verfeinert
Na. . . .	24./IX.	.	.	.	.	.	.	—	±	—	++	++
Da.	25./IX.	.	.	.	—	.	.	—	—	—	++	++
derselbe .	16./X.	.	.	.	.	.	.	—	—	—	++	++[1]
M.	30./IX.	—	.	.	—	.	.	—	±	—	++	++
Ma. . . .	„	.	.	.	—	.	.	—	—	—	++	++
H.	„	—	.	.	—	.	.	—	—	—	++	++
Ch.	1./X.	.	.	.	.	.	.	—	—	—	++	++
K.	„	.	.	.	.	—	.	—	—	.	++	++
L.	„	.	.	.	.	.	.	—	—	—	++	++
Kn. . . .	„	.	.	.	.	—	.	—	—	—	++	++
Ts. T. . .	6./X.	.	.	.	.	—	.	—	—	.	++	++
derselbe .	16./X.	.	.	.	.	.	+	—	—	—	++	++[2]
B.	„	.	.	.	.	.	.	.	—	—	.	.[3]
Wegb. . .	„	—	.	.	.	.	.	—	—	—	+	+
Wie. . . .	18./X.	—	—	.	.	.	.	—	—	.	++	++
„	8./XI.	±	±	.	.	±	.	±	.	±	—	+[4]
„	7./XI.	.	—	.	—	—	.	—	—	.	—	—[5]
„	4./XII.	.	—	.	—	.	.	—	—	.	—	—[6]
Sch. . . .	15./XI.	.	.	.	.	.	.	—	.	.	++	++
St.	21./X.	.	.	.	.	.	.	—	—	.	++	++
H.	31./X.	.	.	.	—	.	.	—	.	—	++	++
Ga.	3./XI.	.	—	.	.	—	.	—	.	—	++	++
La.	„	.	—	.	.	—	+	—	.	—	++	++
Ab. . . .	5./XI.	—	—	.	.	.	.	—	—	.	++	++
„	18./XI.	—	—	—	—	.	+	—	—	.	—	++
Har. . . .	15./XI.	.	—	.	—	.	.	—	.	.	++	++
La.	„	—	—	—	—	—	.	—	.	.	+	++
Roe. . . .	„	—	±	—	—	.	±	—	.	.	++	++
St.	18./XI.	.	—	.	—	.	—	—	—	.	++	++
Kr.	24./XI.	.	.	.	—	+	+	—	—	.	++	++
He. . . .	27./XI.	.	—	.	—	.	—	—	—	.	++	++
Jä.	28./XI.	.	.	.	.	.	.	—	—	.	++	++
Kl.	2./XII.	.	—	.	—	.	—	—	—	.	++	++
Di.	„	.	.	.	—	.	.	—	—	.	++	++
Ri.	„	.	—	.	—	—	.	—	—	—	++	++
II. negativer Wassermann.												
Bi.	6./X.	.	.	.	.	—	—	—	—	.	—	—[7]
Ba.	7./X.	.	.	.	.	—	.	—	—	.	—	—[8]
Wieg. . .	17./XI.	—	.	—	—	.	.	—	—	.	—	—[9]

[1] Nach Hg und Salvarsan.
[2] Ebenfalls.
[3] Ebenfalls.
[4] Ebenfalls.
[5] Ebenfalls.
[6] Ebenfalls.
[7] Lues, Primäraffekt.
[8] Infekt. 1911. Behandl. März 1913.
[9] Primäraffekt.

Nachtrag bei der Korrektur:

In Anschluß an unsere vorläufige Mitteilung sind von Much, Embden und Mahlo[1]) ausgedehnte Versuchsreihen über die Beziehungen der Ninhydrin-Reaktion zur W. R. angestellt worden. Wir möchten daher noch kurz unsere weiteren Befunde mitteilen, die unsere Auffassung bestätigt und erweitert haben.

1. Haben wir den Einfluß von intrakutanen Luetininjektionen[2]) untersucht. Es fand sich, daß nach der Luetininjektion fast immer eine deutliche Abbaureaktion eintrat. Besonders auffallend war ein Fall, bei dem es sich um eine abortive Lues handelte; der Kranke war von Anfang an beobachtet und mit Salvarsan und Quecksilber behandelt worden und hatte bei mehrfacher Untersuchung einen negativen W. R. und eine negative Abbaureaktion. 3 Tage nach der Luetininjektion, auf die der Kranke positiv reagierte, war die Abbaureaktion ebenfalls deutlich positiv.

2. Legten wir uns die Frage vor, ob es nicht gelänge, durch Verfeinerung der Methode auch bei den übrigen Syphilitikern positive Abbaureaktionen zu erhalten. Wir gingen so vor, daß wir statt 1·0 cm^3 Serum 1·5 cm^3 verwendeten. Es zeigte sich, daß diese Modifikation genügte, um in der Mehrzahl der Fälle auch bei positiver W. R. eine positive Abbaureaktion zu erhalten. Es wäre nicht unmöglich, daß auch die wenigen Fälle, die bei dieser Anordnung noch negativ reagierten, bei Verwendung noch größerer Serummengen positiv würden. Versuche in dieser Richtung sind in Vorbereitung.

Wir werden demnach unser Tatsachenmaterial so zu interpretieren haben, *daß im Blutserum aller oder fast aller Syphilitiker eine unspezifische Abbaureaktion nachzuweisen ist, die unter besonderen Verhältnissen (bei Luetininjektion, nach energischer Salvarsan-Hg.-Behandlung, wenn die W. R. negativ wird) sich verstärkt.*

[1]) Deutsche med. Wochschr. März 1914.
[2]) Herrn Dr. Kafka sind wir für liebenswürdige Überlassung des Materials zu Dank verpflichtet.

Eingelaufen am 11. Januar 1914.



Aus der dermatologischen Klinik in Prag.
(Vorstand: Prof. C. Kreibich.)

Zur Histologie des Granuloma annulare (Radcliffe Crocker).

Von Dr. E. **Klausner**,
I. Assistent der Klinik.

(Hiezu Taf. X und XI.)

Als im Jahre 1908 Graham Little, einer der besten Kenner des Granuloma annulare seine Monographie (Granuloma annulare, a clinical and histological study; „Proceedings of the Royal Society of Medicine", July 1908) über dieses Krankheitsbild publizierte, fand sich unter den 49 beschriebenen Fällen nur ein einziger aus Deutschland veröffentlichter Fall. In den letzten 5 Jahren sind dann noch einige Fälle aus Deutschland (Halle, Arndt, Zweig) und Österreich (Finger) mitgeteilt worden. Im großen und ganzen scheint das Granuloma annulare besonders in Österreich eine recht seltene Erkrankung zu sein. Im Gegensatz zu diesem seltenen Vorkommen ist diese Hauterkrankung in anderen Ländern wie England und Amerika, Frankreich und Italien relativ häufig, und so verdanken wir besonders den englischen und französischen Dermatologen, vor allem Graham Little, eine genaue Kenntnis des klinischen und histologischen Bildes dieses in seiner Ätiologie bis auf den heutigen Tag unbekannten Krankheitsbildes.

Von Colcott, Fox (1895) als ringed eruption of the fingers beschrieben, haben die verschiedenen Autoren, welche Fälle dieser Hauterkrankung zu beobachten Gelegenheit hatten, dem Krankheitsbilde die mannigfachsten Bezeichnungen beigelegt, so Dubreilh (1895) Eruption circinée chronique de la main, Galloway (1899) Lichen annularis, R. Crocker (1902) Granuloma annulare, Rasch und Gregersen (1903) Sarcoide Geschwülste der Haut, Brocq (1904) Neoplasie circinée et nodulaire, Audry (1904) Erythémato-sclérose circinée du dos



des mains, Galewsky (1908) Benigne Sarcoid-Geschwulst der Haut, Pellier (1910) Stéréo-phlogose nodulaire et circinée. Die Bezeichnung Erythema elevatum et diutinum, die von Radcliffe Crocker herrührt, welcher damit ein scheinbar nicht exakt charakterisiertes Krankheitsbild bezeichnet hat, und die in der Folge von verschiedenen Autoren als Synonym für Granuloma annulare gebraucht wurde, ist fallen zu lassen, da, wie Arndt sehr richtig bemerkt, diese Bezeichnung als eine recht vage und bis zu einem gewissen Grade rein klinisch berechtigte angesehen werden muß, unter welcher sicher auch vom Granuloma annulare oft ganz verschiedene Krankheitsbilder beschrieben wurden, wie ja auch Graham Little die Schwierigkeit betont, die Beziehungen des Erythema elevatum et diutinum zum Granuloma annulare des Genaueren zu definieren.

Was nun das klinische Bild des Granuloma annulare betrifft, so ist dasselbe äußerst typisch. Es handelt sich hiebei um eine Affektion, die charakterisiert ist durch das Auftreten von bis linsengroßen, weißlichen, an ihrer Oberfläche glatten, keloidartigen Knötchen besonders an den Handrücken und Fingern. Diese Effloreszenzen haben die Neigung sich in Ringform zu gruppieren und können so ohne besondere Beschwerden für den Patienten oft monate- und jahrelang bestehen. Dadurch, daß einzelne Herde auch spontan verschwinden können und wiederum frische Herde an anderen Stellen auftreten, bekommt die Affektion einen exquisit chronischen Charakter. Die soeben beschriebenen Veränderungen an der Haut können aber auch an anderen Körperstellen wie an den Vorderarmen, Ellbogen, Knien, Unterschenkeln, am Rücken und an der Gesäßgegend auftreten, hingegen werden Gesicht und Kopf fast nie befallen, doch hat Arndt in einem typischen Falle von Granuloma annulare Effloreszenzen im Gesichte und zwar am freien Ohrrande beobachtet.

In folgendem will ich einen von mir beobachteten Fall von Granuloma annulare mitteilen, der anscheinend der erste in Böhmen zur Veröffentlichung gelangt ist und der trotz seines etwas abweichenden klinischen Bildes histologisch dafür völlig

als Granuloma annulare imponiert und auch als solches in London von den englischen Fachkollegen anerkannt wurde.

Es handelt sich um eine 53 Jahre alte Frau, die Mutter eines Arztes, welche mich wegen eines seit 1 Jahre bestehenden Hautleidens an den Händen konsultierte. Die Anamnese ergab folgendes: Von Zeit zu Zeit treten, nach Angabe der Patientin, an der Haut der Hände rötliche Knötchen, wie nach „Gelsenstichen" auf, welche bis auf ein leichtes Brennen keinerlei Beschwerden verursachen. Diese Effloreszenzen fließen angeblich stellenweise zusammen, an anderen Stellen gruppieren sich dieselben zu ringförmigen Figuren. Die Krankheitsherde verschwinden manchmal nach monatelangem Bestehen spontan und treten wieder an anderen Stellen an der Haut der Hände schubweise auf. Therapeutisch wurden bisher lokal verschiedene Salben ohne jeden sichtbaren Effekt angewendet. Patientin leidet an Diabetes. Die Eltern derselben starben an Altersschwäche. Patientin hat 6 mal geboren, 4 Kinder leben und sind gesund. 2 Graviditäten endeten mit Abortus.

Status praesens: Patientin zeigt ein kränkliches Aussehen. Herzbefund ohne Besonderheiten. Über den Lungen bronchitische Geräusche. Spezifische Lungenveränderungen auch im Röntgenbild nicht nachweisbar. Die Pirquetsche Reaktion ist negativ, desgleichen die Wassermannsche Reaktion. Im Blute sind die Leukozyten nicht vermehrt, das Blutbild ist normal. An der Haut der Handrücken und Handgelenke, an den Beuge- und Streckseiten der letzteren finden sich knötchenförmige, halbkugelige Infiltrate mit glatter Oberfläche, von lividroter Farbe. Sie sind etwa linsengroß, mit der Haut verschieblich, weder spontan- noch druckschmerzhaft. Einzelne bis erbsengroße Knoten sind im Zentrum deutlich eingesunken, von einem das Niveau der Haut überragenden, derben wallartigen Rande begrenzt und bilden so durch die Niveaudifferenz zwischen Rand und Zentrum charakteristisch ringförmige Effloreszenzen. Daneben finden sich scheinbar durch Konfluenz einzelner Knötchen entstandene scheibenförmige Herde. deren Peripherie noch deutlich das lividrote Infiltrat erkennen läßt, während das Zentrum derselben eine bläulichbraune, leicht atrophische Haut aufweist und so gleichfalls als ringförmige Effloreszenzen sich präsentieren. Dort, wo die einzelnen Infiltrate zu größeren unregelmäßig begrenzten Herden konfluieren, tritt vor allem der entzündliche Charakter der Affektion durch die lividrote Farbe des Infiltrates hervor. Stellenweise ist auch hier die Neigung der Effloreszenzen Ringe zu bilden durch einen derben, bogenförmigen Wall, der die Affektion gegen die normale Haut abgrenzt, angedeutet, und hie und da ist auch hier seine Zusammensetzung aus einzelnen hanfkorn- bis linsengroßen Knötchen zu erkennen. Im Zentrum dieser eben beschriebenen Herde zeigt die Haut ebenfalls leichte Atrophie und Pigmentation, das Hautrelief ist im Bereiche dieser Infiltrate deutlich vergröbert. Andere Herde fanden sich nicht.

Was nun die Behandlung betrifft, so bestand dieselbe ausschließlich in einer Arsenkur in Form der Solut. arsenic. Fowl. ohne



jede weitere lokale Therapie. Wegen des Diabetes, der Zuckergehalt betrug 4%, wurde strenge Diät verordnet.

Nach etwa 9 Monaten hatte ich wieder die Gelegenheit die Patientin ein zweitesmal zu sehen. Die Affektion an den Händen war bis auf spärliche Reste in Form einzelner Knötchen von bräunlichroter Farbe und einer leicht bräunlichen Pigmentation der Haut völlig geschwunden. Dagegen fanden sich an der Innenseite beider Knie frische lividrote ringförmige, im Zentrum anscheinend normale Haut einschließende Infiltrate. Der Rand derselben zeigte stellenweise deutlich seine Zusammensetzung aus einzelnen bis etwa liesengroßen derben Knötchen. Der Zuckergehalt war unter entsprechender Diät auf ½% herabgesunken.

Wenn ich das klinische Bild nochmals zusammenfasse, so handelt es sich in dem ebenbeschriebenen Falle um eine vor allem an den Händen lokalisierte Hauterkrankung entzündlicher Natur von exquisit chronischem Charakter. Die knötchenförmigen Effloreszenzen haben die Neigung Ringformen zu bilden, spontan zu verschwinden und an anderen Stellen schubweise von Neuem wieder aufzutreten. Die Affektion ist mit keinerlei nennenswerten Beschwerden für die Patientin verbunden. Der Krankheitsprozeß wurde durch die Arsenbehandlung sichtlich günstig beeinflußt, doch traten nach einiger Zeit frische Herde an einer bisher nicht befallenen Körperstelle auf.

Wodurch nun der Fall sich in seinem klinischen Aussehen ganz auffallend von der typischen Form des Granuloma annulare unterscheidet, ist der ausgesprochen entzündliche Charakter der Affektion, den man sonst bei diesem Krankheitsbilde fast völlig vermißt, indem normaler Weise die Effloreszenzen des Granuloma annulare weißliche, keloidartige Knötchen darstellen, die nur gelegentlich besonders im Involutionsstadium einen leicht lividroten Farbenton annehmen.

Was das Zustandekommen der Ringformen betrifft, so haben Graham Little und auch andere Autoren darauf Gewicht gelegt, festzustellen, daß die Ringbildung beim Granuloma annulare durch Aneinanderreihen der einzelnen Knötchen zu Ringen zustande kommt. Ich glaube jedoch, daß dieser Modus nicht ausschließlich die Ringformen bedingt. Auch dadurch, daß die Knötchen zusammentreten und miteinander konfluieren, so daß die ältesten im Zentrum gelegenen sich unter Hinterlassung leichter Atrophie und Pigmentation zurückbilden, während die peripherwärts stehenden noch jungen Knötchen auf



dem Höhepunkt ihrer Ausbildung sich befinden, kann ebenfalls die Ringgestalt einzelner Herde bedingt werden. Ferner konnte ich in meinem Falle mit Sicherheit eine weitere Art der Ringbildung feststellen und ist diese Form in dem beigefügten Bilde an der Effloreszenz des Daumens deutlich zu sehen. Sie kam dadurch zustande, daß die etwa erbsengroße, papulöse Effloreszenz sich in der Mitte zurückbildete, so daß das eingesunkene Zentrum von dem derben, das Niveau der normalen Haut deutlich überragenden peripheren Anteil des Infiltrates eingeschlossen wurde und dadurch gleichfalls ein annulärer Typus der betreffenden Effloreszenz resultierte. Was ferner schließlich das Alter der Patientin betrifft, so muß bemerkt werden, daß das Auftreten des Granuloma annulare in dem 6. Lebensjahrzehnt doch nicht zu häufig beobachtet wurde und die meisten der beschriebenen Fälle dieser Krankheit betrafen jüngere Individuen, ja es wurde besonders von englischen Autoren (Colcott, Fox) das häufigere Auftreten dieser Affektion im Kindesalter betont.

Trotz dieser nicht unbedeutenden Abweichungen vom typischen klinischen Bilde des Granuloma annulare hielt ich mich doch berechtigt auf Grund der Lokalisation und Anordnung der Effloreszenzen und mit Rücksicht auf den chronischen Verlauf der Affektion, ihrer therapeutischen Beeinflußbarkeit durch Arsen, vor allem aber auf Grund des histologischen Befundes, das Krankheitsbild als Granuloma annulare anzusprechen.

Behufs histologischer Untersuchung wurde vom Handrücken eine etwa linsengroße, papulöse, im Zentrum deutlich eingesunkene Effloreszenz exzidiert und nach Paraffineinbettung mit den verschiedenen Färbemethoden gefärbt.

Schon bei schwacher Vergrößerung finden sich besonders in den aus den peripheren Anteilen des Präparates stammenden Schnitten sowohl in den mittleren als auch tiefen Anteilen der Kutis zirkumskripte Herde einer Gewebsneubildung, die sich bei stärkerer Vergrößerung als Infiltrate erweisen, die fast ausschließlich aus jenen charakteristischen Zellen bestehen, die besonders wegen ihres Protoplasmareichtums als epitheloide Zellen bezeichnet werden. Daneben finden sich in den peripheren Anteilen dieser Epitheloidzellen-Herde kleinere protoplasmaarme Zellen mit einem runden, sich intensiv färbenden



Kern vom Charakter der einkernigen Rundzellen-Lymphozyten. Weiter finden sich in der Peripherie dieser Zellinfiltrate vereinzelte Mastzellen, hingegen fehlen Riesenzellen und Plasmazellen vollständig. Das kollagene Gewebe innerhalb der Zellneubildungen zeigt, nach van Gieson gefärbt, eine deutliche Degeneration, die bis zur Nekrose der kollagenen Faserbündel geführt hat. Die Kollagenbündel zeigen nicht die leuchtendrote Färbung nach van Gieson, sie weisen einen gelblichen Farbenton auf und sind schlecht tingibel. Die Bindegewebskerne sind innerhalb der Nekrose zu Grunde gegangen und färberisch nicht mehr zur Darstellung zu bringen. Zwischen den nekrotischen Bindegewebsbündeln finden sich vereinzelte polynukleäre Leukozyten, die sich durch ihre gelappten Kerne deutlich von den übrigen Zellformen unterscheiden lassen. Das elastische Gewebe ist gleichfalls innerhalb der Infiltrate bis auf spärliche Reste zugrunde gegangen. Dort, wo das epitheloide Zellinfiltrat einen scharf umgrenzten dichten Knoten bildet wie an der in der Abbildung ersichtlichen Stelle, die den tiefen Partien des Coriums angehört, ist natürlicherweise das kollagene und elastische Gewebe völlig verdrängt.

Die Gefäße, besonders in den subpapillären Schichten der Kutis, sind erweitert und zeigen ein perivaskuläres Zellinfiltrat, das zum größten Teile aus einkernigen Rundzellen besteht. Intimaveränderungen ließen sich in den untersuchten Schnitten nicht nachweisen. Die neben beschriebenen Lymphozytenmäntel umgeben stellenweise auch die Konvolute der Schweißdrüsen.

In den nach Unna-Tänzer gefärbten Schnitten tritt die stellenweise scharfumschriebene Bindegewebsnekrose durch das Fehlen der Bindegewebskerne und das vollständige Zugrundegegangensein der elastischen Fasern ganz eindeutig hervor.

Die Epidermis zeigt keinerlei nennenswerte Veränderungen.

Der von mir erhobene histologische Befund muß als charakteristisch für das Granuloma annulare bezeichnet werden, denn er gestattet schon für sich allein die Diagnose dieses Krankheitsbildes und ist wohl mit keinem der bekannten histologischen Bilder zu verwechseln.

Die differenten histologischen Befunde anderer Autoren



lassen sich zum Teil mit dem Umstande erklären, daß es sich gewiß in manchen Fällen nicht um das Krankheitsbild des von Radcliffe Crocker beschriebenen Granuloma annulare gehandelt hat, andererseits ergeben sich weitere Unterschiede auch aus der von Arndt erwogenen Möglichkeit, daß von verschiedenen Autoren Effloreszenzen aus verschiedenen Entwicklungsstadien untersucht wurden und vielleicht auch die histologischen Ergebnisse nicht aus Serienschnitten gewonnen wurden.

Was das histologische Bild so charakteristisch gestaltet, ist wohl nach den bisherigen histologischen Untersuchungen die eigenartige, scharfumschriebene Bindegewebsnekrose, wie sie eine große Anzahl Autoren wie Dubreilh, Galloway, Pernet, Brocq, Galewsky, Graham Little, Rasch und Gregersen, Dalla Favera, Finger, Arndt u. a. beschrieben haben.

Mein Befund deckt sich fast völlig mit dem Arndts (Archiv für Dermat. und Syphilis, Bd. CVIII, p. 229), nur konnte ich in meinen mit van Gieson gefärbten Schnitten die Bindegewebsdegeneration der zwischen den Epitheloidzellhaufen gelagerten kollagenen Fasern nicht in so hohem Maße wie bei Arndt nachweisen, hingegen zeigten mehrere mit polychromem Methylenblau und saurem Orzein gefärbten Schnitte typische, scharfumgrenzte Nekrose ganz so wie ich dieselbe in den Originalpräparaten Arndts gesehen habe und wie sie in der beigefügten Abbildung zur Anschauung gebracht ist.

In meinem Falle ist die Epitheloidzelleninfiltration besonders ausgeprägt und verdichtet sich an einer Stelle nahe der Kutis-Subkutisgrenze zu einem kompakten, nur aus dieser Zellart bestehenden Knoten.

Was schließlich die Ätiologie dieses interessanten Krankheitsbildes betrifft, so hat besonders Graham Little die tuberkulöse Natur der Affektion zu beweisen versucht, allein bis auf einen Fall, der noch dazu fraglicher Natur ist und eher in die Gruppe der papulonekrotischen Tnberkulide zu gehören scheint, ist bisher noch von keinem Autor der Beweis von der tuberkulösen Natur des Granuloma annulare weder klinisch noch histologisch erbracht worden. Es wäre gewiß verlockend, dieses bisher ätiologisch ungeklärte Krankheitsbild durch seine



Einreihung unter die sogenannten Tuberkulide als eine den Hauttuberkulosen nahestehende Hauterkrankung zu charakterisieren. Doch dagegen spricht der für Tuberkulose uncharakteristische histologische Befund, der vielleicht gerade in meinem Falle etwas an den bei Tuberkulose erinnert, ferner der bisher niemals gelungene Nachweis von Tuberkelbazillen und der auch bei meiner Patientin negative Ausfall der Tuberkulinreaktion. Ohne irgendwelche Folgerungen auf die Ätiologie des Granuloma annulare zu ziehen will ich nur erwähnen, daß meine Patientin an Diabetes litt und auch Dalla Favera in einem typischen Falle von Granuloma annulare Zucker in beträchtlichen Mengen im Harn fand. Nicht ohne Interesse ist die mir gerade am Schluß meiner Arbeit zugegangene Mitteilung, daß die Hautaffektion völlig geschwunden ist. In dem mitgesandten Harn konnte ich weder qualitativ noch quantitativ Zucker nachweisen.

So ist also bis auf den heutigen Tag das Granuloma annulare eine in ihrer Ätiologie noch völlig ungeklärte Hauterkrankung geblieben, die vielleicht in manchen Fällen in irgendwelche Beziehung zu Konstitutionserkrankungen wie Gicht oder Diabetes stehen könnte, möglicherweise jedoch, wie Arndt annimmt, eine spezifische, chronische Infektionskrankheit der Haut darstellt, deren Erreger derzeit allerdings nicht bekannt ist.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. X und XI ist dem Texte zu entnehmen.

Eingelaufen am 14. Januar 1914.



Klausner, Granuloma annulare.

Chromotypie von M. Jaffé, Wien.
Druck von Friedrich Jasper in Wien.



Fig. 1

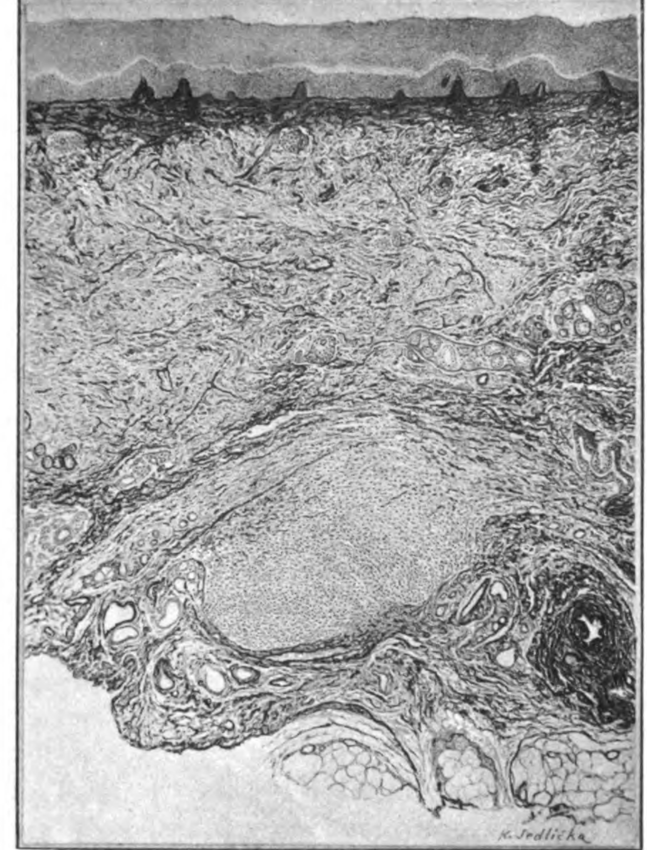
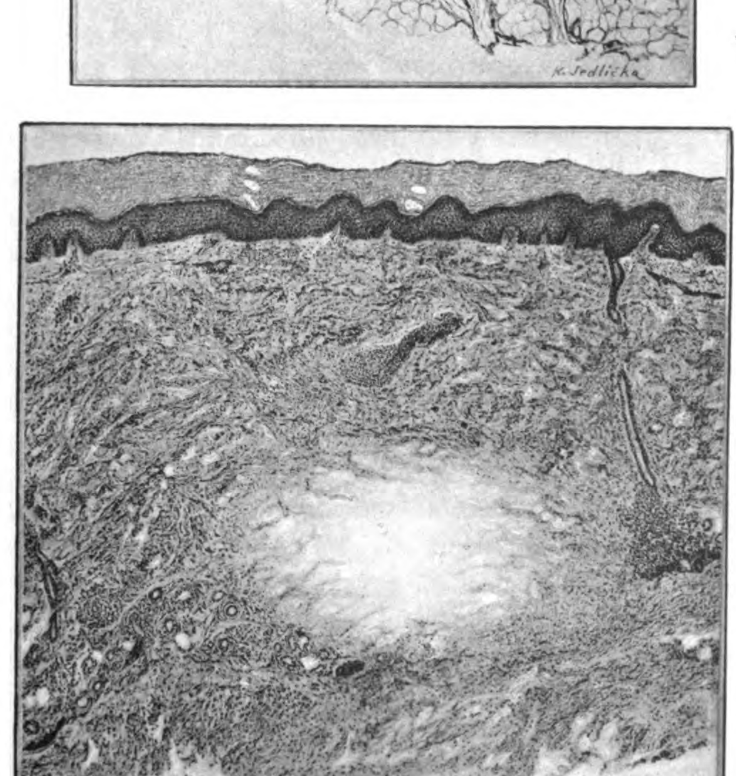


Fig. 2



Klausner: Granuloma annulare.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Aus dem St. Ludwig-Hospital in Turin.

Über die Morphologie und Histologie der wahren Psoriasis rupioides.

Von Privatdozent **Karl Vignolo-Lutati.**

(Hiezu Taf. XII.)

Audry erwähnt die Psoriasis rupioides bei den atypischen, essentiellen Psoriasisformen, bei denen die Anomalie eine übermäßige Dicke der Schuppe betrifft. Aber nicht alle atypischen Psoriasisformen, die in der Literatur unter dieser Bezeichnung beschrieben worden sind, können wirklich als rupioide im exakten Sinne des Wortes angesehen werden.

Die Psoriasis kann in der Tat zuweilen wegen verschiedener Ursachen einen entzündlichen, in morphologisch-klinischer Beziehung wahrnehmbaren Charakter annehmen, so daß durch das Hinzutreten mehr oder weniger ausgesprochener exsudativer Erscheinungen die Schuppe sich modifizieren kann, indem sie eine Schuppenkruste wird oder vollständig durch eine Kruste ersetzt wird.

Diese sozusagen squamokrustösen oder krustösen Psoriasisformen dürften, streng genommen, obschon sie unter Umständen ein rupioides Aussehen annehmen können, nicht rupioide Psoriasis genannt werden, insofern als dieses Appellativum nur jener Psoriasis vorbehalten werden müßte, bei der die austernschalenartige Anordnung nicht der Exponent einer Komplikation, sondern ausschließlich auf eine abnorme Schichtung von Schuppen zurückzuführen ist.

Die Beobachtung, die ich zu berichten mich anschicke, hat mir gerade eine interessante Gelegenheit geboten, zur Illustration der morphologischen Anomalie der Psoriasis rupioides im eigentlichen Sinne durch eine histo-



logische Beschreibung des wahren squamösen rupioiden Elementes beizutragen.

Es handelte sich um einen Knaben von 6 Jahren. In der Anamnese des kleinen Kranken konnte ich nichts besonders bemerkenswertes finden. Die Dermatose, wegen deren er in meine Poliklinik im St. Ludwig-Hospital gebracht wurde, hatte vor etwa zwei Monaten angefangen, schleichend, ohne daß subjektive Erscheinungen oder Fieber ihr voran- oder damit einhergegangen wären. Der Gesamtzustand hatte keinen Schaden gelitten. Das Kind zeigte normale Entwicklung und ausgezeichnetes Allgemeinbefinden. Die Hauterkrankung hatte sich sukzessiv mit relativ langsamem Verlauf entwickelt, und nach dem Auftreten der ersten Effloreszenzen am Rücken und an den Streckseiten der Extremitäten, besonders in der Nachbarschaft der Knie- und Ellbogengelenke, hatten diese Effloreszenzen sich nach und nach vergrößert und neue waren hinzugetreten, indem sie isoliert blieben und sich ihrerseits vergrößerten oder mit den anderen präexistierenden Effloreszenzen konfluierten. Der größte Teil der isolierten Effloreszenzen hatte die Größe einer Linse, nur wenige erreichten die Maximalgröße eines Centimestückes; in der Ellbogengegend fanden sich einzelne initiale punktförmige Elemente; wenige Elemente konfluierten am Rücken in dreilappigen Figuren. Sowohl die isolierten als auch die wenigen konfluierenden Elemente hatten glänzend weißes Kolorit, und sie bestanden alle aus schwer ablösbaren Schuppenanhäufungen, so daß, wenn es mit einiger Anstrengung gelang, sie zu entfernen, das Austreten eines Bluttropfens provoziert wurde.

Diese Schuppenanhäufungen, fast ausschließlich am Rücken, in geringerer Zahl an den Streckseiten der Gliedmaßen, waren erhaben, und die verschiedenen Schichtungen hatten die eigenartige Form kleiner Muscheln oder besser ein ausgesprochen rupioides Aussehen angenommen. Hier und da war die Spitze dieser rupioiden Erhebungen durch die Kleiderreibung abgebrochen, aber im allgemeinen waren sie intakt und fest. Dort, wo die eine oder andere Schuppenanhäufung durch Kratzen entfernt worden war, bestand ein kleiner achromischer Fleck.

Die relativ langsame und sukzessive Art dieser Dermatose,



sich zu manifestieren, ihr Beginn mit punktförmigen squamösen Elementen (sichtbar in der Ellbogengegend), ihr topographischer Sitz, der das Gepräge eines deutlichen Regionalismus hatte, ihre bilaterale Anordnung mit Tendenz zur Symmetrie, die Figuration einiger konfluierender Elemente, der morphologische Charakter der einförmig squamösen Dermatose, die Festigkeit der squamösen Elemente selbst, bei denen das Auspitzsche Phänomen, nämlich die Ablösung der Schuppen mit Austritt von Blut, sichtbar war, führten mich dazu, in diesem Falle mit Sicherheit die Diagnose Psoriasis zu stellen, und obschon die Psoriasis bei Kindern selten vorkommt, glaubte ich, von jeder weiteren differentialdiagnostischen Diskussion absehend, in anbetracht des vorwiegend rupioiden Charakters der stärker entwickelten Elemente, meinen Fall als eine atypische rupioide Psoriasis ansehen zu können.

Histologischer Befund. Die histologische Untersuchung, die ich an einem aus der Rückengegend exzidierten rupioiden Elemente ausführte, hat mir folgende Tatsachen demonstriert.

Schon bei schwacher Vergrößerung ist ein erhebliches Vorwiegen der Epidermisalterationen im Vergleich zu denen des Dermas deutlich ausgesprochen. Wenn man die dem stärksten Vorsprung der rupioiden Elevation entsprechende Zone genauer untersucht, so kann man außerdem konstatieren, daß die Axe dieser Elevation sich längs der Richtung eines Follikels orientiert. Der Hauptteil der Erhebung ist von einer Art Haube gebildet, die aus der Superposition zahlreicher lamellärer Schichtungen besteht, die mit unregelmäßig wellenförmigem Verlauf und mit der Bildung einer stärker ausgesprochenen Konvexität längs der Richtung der Follikelachse dann ihrerseits sukzessiv allmählich von unten nach oben in ihrer Länge nach beiden Seiten hin abnehmen, so daß in dieser Art durch ihre Gesamtanordnung das klinisch muschelförmige Aussehen der squamösen Anhäufung erklärt wird.

Wenn man diesen Befund bei stärkerer Vergrößerung in seinen Details analysiert, muß die bemerkenswerte, wenn auch unregelmäßige Verdickung der Malpighischen Schicht hervorgehoben werden; dieser Zustand von Akanthosis ist jedoch

vor allem im Niveau der interpapillären Zapfen nachzuweisen, die sich verlängert und verbreitert mit entsprechender offenbarer Verlängerung der Papillen zeigen. Wo übrigens das hypertrophische Aussehen der Papillen besonders in die Augen fällt, das ist namentlich an den Rändern jenes Follikels, der mit seiner Richtung die Achse des Elevationskomplexes anzeigt. Hier sind die Papillen enorm verlängert und dünn, aber in diesen Papillen ist ihrerseits die sie bedeckende Malpighische Schicht dünner.

Die hyaline oder glasige Membran zeigt sich ohne nachweisbare Anomalien, die Keim- oder Basalschicht dagegen wird, abgesehen davon, daß sie einige Gruppen pigmentloser Zellen längs der Derma-Epidermislinie der ganzen kranken Zone aufweist, unregelmäßig und etwas deformiert in ihren Elementen, entsprechend den verdünnten Malpighischen Schichten der Ränder der Follikelmündung. Kein nachweisbares Zeichen von intra- oder interzellulärem Ödem an irgend einem Punkte der Epidermis, keine Spur von Zellmigration aus dem Derma. Die Zellen der tieferen Malpighischen Schichten zeigen ihre vermehrte funktionelle Aktivität in den von der Akanthose betroffenen Zonen; in diesen Zonen sind ihrerseits die Kerne intensiver färbbar und zahlreicher und mehr hervortretend die Verbindungsfasern; die Kerne sehen in einigen Zellen leicht gelappt aus.

Das Stratum granulosum zeigt sich im ganzen Bereich der untersuchten Zone alteriert; man kann kurzhin sagen, daß man im allgemeinen eine Hypofunktion der granulösen Zelle konstatiert, wo diese noch nachweisbar ist, und die Produktion einer minimalen Quantität von Eleidin. An vielen Stellen fehlt die Körnerschicht vollkommen, und die Malpighischen Zellen verhornen, ohne je Eleidin enthalten zu haben. Ich kann noch im besonderen sagen, daß die Körnerschicht an den Epidermisstellen, die den lateralen Rändern der Basis der Erhebung entsprechen, sich noch an dem einen oder anderen Punkte von fast normalem Aussehen zeigt, aber die einzelnen Zellen sind arm an Körnern; meist fehlt jedoch das Stratum granulosum vollkommen, wie es auch vollkommen in den verdünnten Epidermiszonen fehlt, welche die stark ver-



längerten Papillen der Ränder der Follikelmündung bekleiden, und in der Epidermisbekleidung des Follikelsackes selbst. Keine Spur von Stratum lucidum (Färbung mit Eosin-Orange-Toluidinblau).

Unmittelbar über der Malpighischen Schicht befindet sich die enorme Masse jener Schichtungen, die den Platz des normalen Stratum corneum einnehmend klinisch der squamösen rupioiden Anhäufung entsprechen. Wie ich schon vorhin sagte, nehmen diese Schichtungen mit leicht wellenförmigem Verlauf, indem sie sich übereinander legen, allmählich nach beiden Seiten an Länge ab, und zwar in Beziehung zu dem Faktum, daß die tiefsten der letzten Ausdehnung des Epidermisprozesses entsprechen, so daß die von unten nach oben folgenden, indem sie progressiv immer mehr verkürzt werden, schließlich eine minimale punktförmige Ausdehnung annehmen (entsprechend der initialen Ausdehnung des Prozesses), die den Scheitel der rupioiden Erhebung anzeigt. Die tieferen Schichtungen dringen entweder in den trichterförmig dilatierten Follikelsack ein und füllen ihn fast vollständig aus, oder in die Einbuchtungen zwischen den stark verlängerten Papillen, die sich an den Rändern der Follikelmündung selbst finden.

Man muß außerdem bemerken, daß alle diese Schichtungen, die sich nach der Achse der Erhebung selbst hin orientieren (die, wie gesagt, der Richtung des Follikelsackes entpricht), beim Vertikalschnitt nach Art eines Federbartes angeordnet sind (s. Mikrophotographie Fig. 4) längs des Haarschaftes, der aus dem Follikel selbst hervortritt; nur die oberflächlicheren Schichtungen des Scheitels werden nicht mehr von dem Haarschaft durchbrochen und führen, indem sie die Haarspitze bedecken, zur Einkapselung des Haares. Die Umstände jedoch, die bei diesen Schichtungen vor allen Dingen hervorgehoben werden müssen, sind die folgenden. Die einzelnen Schichtungen zeigen sich fast von gleicher Dicke und erscheinen, was interessanter ist, bei starker Vergrößerung als aus Epidermiszellen von leicht spindelförmiger Gestalt bestehend, die mit einem stäbchenartigen oder elliptischen länglichen, deutlich erkennbaren und mit den Kernfärbungen leicht nachweisbaren Kern ausgestattet sind. Dieser Befund ist



übrigens noch evidenter in den tieferen Scheiben der austernförmigen Anhäufung, da die tieferen Scheiben in der Tat die zuletzt gebildeten sind; aber auch nach dem Scheitel der Elevation hin zeigen sich die Schichtungen ziemlich reich an Kernen, was beweist, daß sich diese Schichtungen in relativ kurzen Intervallen von einander gebildet haben.

Dieses zellförmige Aussehen der größten Zahl der die verschiedenen Schichtungen der rupioiden Haube bildenden Elemente führt uns dazu, in diesen Elementen den Exponenten einer unvollkommenen Verhornung, also einer Parakeratose zu erkennen, die in direkter Beziehung zu dem beschriebenen Verhalten des Stratum granulosum steht.

Außerdem treten zwischen den verschiedenen parakeratotischen Scheiben, unabhängig von einzelnen Dissoziationen zwischen Scheibe und Scheibe und zwischen squamöser Anhäufung und Malpighischer Epidermis, einzelne hellere Räume hervor, welche jedoch nur mehr oder weniger kurzen Zügen der zwischen den Scheiben befindlichen Linien entsprechen, und — was auch wichtig zu bemerken ist — diese Räume sind weiter nach dem Scheitel als nach der Basis der Erhebung hin. Alle diese Räume, sowohl die weiteren als auch die engeren, bleiben ungefärbt und einförmig den Kernfärbungen gegenüber und verhalten sich auch indifferent gegen die Färbungen mit Eosin und Orange. Diese Feststellung hat eine besondere Bedeutung, insofern sie dazu dient, die Existenz einer serösen oder zelligen Exsudation zwischen den squamösen Schichtungen auszuschließen; außerdem wäre zwischen den Schichtungen selbst nicht der Nachweis der Anwesenheit von Mikroorganismen gelungen.

Andererseits steht die Abwesenheit eines jeden Zeichens seröser oder zelliger Exsudation zwischen den squamösen Schichtungen auch in Beziehung zu dem Fehlen eines jeden Zeichens von Ödem oder Zellwanderung in die unterliegende Malpighische Schicht und stellt sich, in Übereinstimmung auch mit der von Rubens Duval ausgedrückten Meinung (Cytologie des inflammations cutanées, Paris 1908, G. Jacques éditeur), der zu absoluten Hypothese Unnas entgegen, daß das Epi-



dermisödem die ausschließliche Ursache der Parakeratose sein müsse.

Die Alterationen des Dermas betreffen die Papillen und den oberflächlicheren Teil des subpapillären Dermas. Aber wie ich schon von Anfang an sagte, diese Dermaalterationen haben in ihrem Komplex keine proportionale Beziehung zu der Mächtigkeit der Epidermisalteration. Die Papillen sind, wie ich auch schon hervorhob, im Bereich der pathologischen Zone mehr scheinbar als wirklich verlängert und hypertrophisch, insofern als dieses ihr Verhalten von den Erscheinungen der Akanthose in der Malpighischen Schicht abhängig ist. Aber besonders bei den Rändern der Follikelmündung ist die Stelle, wo die Papillen verlängert aussehen, indem sie so dazu beitragen, gewissermaßen den Stützkern der squamösen rupioiden Haube zu bilden. Andrerseits läßt das Faktum, daß diese Papillen ziemlich schmal, wenn auch verlängert sind, nicht die Vermutung zu, daß sie sich derart modifiziert haben müssen infolge einer ödematösen Spannung, um so mehr als, wenn man in diesem Dermabezirk die Existenz eines Ödems demonstrieren kann, dieses gewiß nicht bedeutend ist.

Sowohl in den Papillen als auch im oberflächlichen subpapillären Derma findet man eine mäßige, nicht diffuse Infiltration, die aus relativ kleinen Anhäufungen von Rundzellen besteht, welche besonders um die Gefäße herum muff- oder streifenförmig angeordnet sind, so daß die Gefäße selbst in ihrem Verlaufe sichtbarer hervortreten; einige Gefäße zeigen sich deutlich dilatiert. Man bemerkt keine stärker ausgesprochene Infiltration um den Follikel herum. Einige Bindegewebszellen demonstrieren ihren Übergang vom Stadium der Ruhe zu dem der Aktivität durch Hypertrophie ihres Protoplasmas, das eine ausgeprägte basophile Färbbarkeit erkennen läßt, während der stärker färbbare Kern gelappt aussieht.

Keine nachweisbaren Reaktionserscheinungen im tieferen Derma.

Die aus diesen Befunden hervorgehenden Betrachtungen erscheinen interessant nicht nur in Hinsicht auf eine genauere histologische und durch Konsequenz auch morphologische Auffassung der Psoriasis rupioides im



eigentlichen Sinne, sondern auch deshalb, weil diese Befunde mir gestatten, in eine Diskussion über das einzutreten, was Haslund über dieses Argument in einer wichtigen, im Archiv für Dermatologie (Bd. CXIV, Dez. 1912) veröffentlichten Arbeit „Histologie der Psoriasis" vorgebracht hat. Vor allen Dingen erinnert Haslund daran, daß schon Mantegazza, Kromayer und Kopitowsky das Vorkommen von Leukozytenhaufen in den parakeratotischen Schichten der psoriatischen Haut beschrieben hatten und daß Kromayer einen gewissen Zusammenhang zwischen der Bildung solcher Leukozytenansammlungen (Abszeßbildung) und der Parakeratose erkannt hatte. Munro, Schüler Sabourauds, sah diese kleinen Abszesse als die Elementarläsion der Psoriasis an und Haslund, der die Ansichten Munros teilt, kommt zu dem Schlusse, daß es bei der Psoriasis, indem man von vornherein Prozesse seröser und zellulärer Exsudation im papillaren und subpapillaren Derma als bestehend annimmt, infolge dieser exsudativen Erscheinungen zu einer Wanderung von Leukozyten aus dem Derma in die Epidermis kommt, und daß sich demzufolge in der Epidermis selbst kleine Leukozytenansammlungen bilden, die besonders zahlreich zwischen den parakeratotischen Schuppen sind, Leukozytenansammlungen, die jedoch meist nur mikroskopisch nachweisbar sind (Mikroabszesse). Nach Haslund gäbe es allerdings einige Fälle von Psoriasis „ganz gewiß sehr selten, wo die Exsudation aus diesem oder jenem Grunde klinisch nachweisbar ist. Hiermit sind nicht die recht häufigen ekzematisierten Formen gemeint". Es dürfen also zu diesen seltenen Fällen nicht die ziemlich gewöhnlichen Formen von durch äußere Irritationen komplizierter Psoriasis gerechnet werden. „Aber bisweilen nimmt die Schuppe in der Regel auf allen Flecken auf einmal ein mehr feuchtes Aussehen an; man ist berechtigt, sie eher einen Schorf als eine Schuppe zu nennen." In solchen Fällen, in denen die Kruste die Schuppe ersetzt, würde es exakter sein, von Psoriasis crustosa zu sprechen. „Es handelt sich um die von Rasch beschriebene Psoriasis impetiginiformis, die wohl, allenfalls zum Teil, mit der Psoriasis rupioides früherer Verfasser (Jamieson, Anderson) identisch ist."



Es ist jedoch angebracht, der oben erwänten, von Haslund in Übereinstimmung mit Munro gegebenen Interpretation, daß nämlich „die Suppuration, die Abszeßbildung im Epithel eine ganz besondere Bedeutung in der Auffassung der Pathologie der Psoriasis" haben müssen, entgegenzuhalten, daß Barucchello im J. 1896 in der Klinik für Hautkrankheiten und Syphilis zu Rom beim Studium verschiedener Fälle von Psoriasis in einigen Fällen die Anwesenheit zahlreicher Mikrokokken in den Malpighischen Schichten und zwischen den Schuppen hat feststellen können und außerdem in eben diesen Malpighischen Schichten und zwischen den Schuppen selbst die Bildung kleiner Abszesse, so daß er behaupten zu können glaubte, daß jedesmal, wenn sich diese Abszesse finden, dieselben durch eine Mischinfektion von außen her bedingt sind, d. h. besonders durch die gewöhnlichen Eiterkokken (Staphylococcus albus und aureus), die sich auf den Psoriasschuppen niedergelassen haben und zwischen die Schuppen selbst eingedrungen sind.

Und auch Audry zögert nicht, die Leukozytenansammlungen, die Munro und Haslund als essentielle Läsionen im histopathologischen Bilde der Psoriasis zu interpretieren, für einen „accident d'infection secondaire" zu halten. Audry erklärt sogar ausdrücklich bei Besprechung jener Psoriasformen, bei denen die Krusten die Stelle der Schuppenanhäufungen einnehmen, wo also „l'exudation et la diapedèse anormale jouent un rôle essentiel dans de telles modifications", daß „parmi les psoriasis à squames épaisses il faut établir quelques distinctions. On les englobe parfois sous la dénomination anglaise de psoriasis rupioides. Mais il est facile de voir que parmis ces psoriasis rupioides figurent des cas differents de toutes manières." Die Psoriasis rupioides von Fox und Anderson, entsprechend der Psoriasis ostracea von Lang, hätte nichts zu tun mit den von Gassmann beschriebenen psoriatischen Hörnern auf der behaarten Kopfhaut. — Tschlenow berichtete im Nov. 1912 in der Moskauer dermatologischen Gesellschaft bei der Diskussion eines von Pospelow vorgestellten Falles von Psoriasis rupioides seinerseits über eine Beobachtung, die



er in ihrer Gesamtheit als Psoriasis rupioides ostracea et cornea bezeichnete. Andrerseits gibt Audry bei Besprechung der „Psoriasis infectés" der Meinung Ausdruck, daß die krustösen, austernschalenartigen, rupioiden Psoriasformen „tous ou presque tous devraient légitimiment figurer ici". Und indem er von der Auffassung einer sekundär in den Psoriasisschuppen hinzugetretenen Infektion ausgeht, hält er es immerhin auch für möglich, daß „sans infection bien manifeste, sans exudation notable les squames s'accumulent superposées, concentriques, amiantacées, conchyliformes". Wenn man aber auch annehmen darf, daß in einigen Fällen die sogenannten exsudativen, die feuchten Psoriasisformen ihre morphologischen, mehr oder weniger hervortretenden Modifikationen hinzugetretenen Komplikationen verdanken, so halte ich es doch für übertrieben, alle diese komplizierten Psoriasisformen, wie Audry möchte, anzusehen als „le résultat d'infections sécondaires greffées sur un tégument psoriasique."

Einige Autoren (Waelsch, Mracek, Gassmann, Ehrmann, Deutsch etc.) sind der Ansicht, daß die rupioide Metamorphose der Psoriasis meist in jenen Fällen vorkommt, wo die Dermatose veraltet ist und besonders bei schlecht genährten Individuen, bei denen sich zuweilen die Psoriasisstellen unter verschiedenen, meist traumatischen Einflüssen, entzünden können (entzündliche Psoriasis von Brocq), so daß es durch Eindringen der entzündlichen Exsudate zwischen die Psoriasisschuppen zur Bildung von Schuppenkrusten oder Krusten kommt, die zuweilen eine beträchtliche Dicke haben und derart geschichtet sind, daß sie ein muschelförmiges, rupioides Aussehen annehmen.

Aber diese komplizierten squamo-krustösen oder krustösen Psoriasisformen — was auch immer die Ursache ihrer Komplikation oder Metamorphose sein mag (innere oder äußere septische oder traumatische Ursachen = Psoriasis à complications cutanées locales) — können, obschon sie die rupioide Konfiguration annehmen, substantiell im wahren Sinne des Wortes der morphologischen Auffassung der Psoriasis rupioides im eigentlichen Sinne entsprechen?



Majocchi, der in einer interessanten Arbeit über die Rupia syphilitica auf Grund seiner klinischen und histologischen Beobachtungen von Schuppenkrusten für die Rupia syphilitica spricht, bemerkt dagegen, daß bei der Psoriasis rupioides ausschließlich squamöse Anhäufungen durch kontinuierliche Produktion parakeratotischer Scheiben von der unterliegenden Epidermisfläche her entstehen, und das bedeutet, daß die Psoriasis rupioides im eigentlichen Sinne substantiell eine trockene squamöse und nicht eine feuchte, exsudative, squamokrustöse Form ist. Und auch der verstorbene Mibelli äußerte in seinem der italienischen Gesellschaft für Dermatologie im Dez. 1909 vorgelegten Bericht über die „dermatologische Nomenklatur" die Ansicht, daß rupioid jene Form von Psoriasis genannt werden müßte, die aus Stellen gebildet ist, welche mit großen, ausschließlich squamösen, austernschalenartig angeordneten Anhäufungen bedeckt sind.

Zur Bestätigung eben dieses Faktums, daß die Psoriasis rupioides im eigentlichen Sinne morphologisch aus exklusiv squamösen und nicht squamo-krustösen Anhäufungen besteht, und daß sie deshalb nicht als eine komplizierte squamo-krustöse oder krustöse Psoriasis angesehen werden darf, dient gewiß die Beschreibung, die zur Illustration meines Falles gedient hat, insofern als ich, in enger Beziehung auch zu den histopathologischen Verhältnissen des Dermas, weder in der Malpighischen Epidermis noch in den squamösen Schichtungen irgend eine Spur von Exoserose oder Exozytose gefunden habe, so daß ich mich für berechtigt hielt, die Behauptung aufzustellen, daß es sich in meinem Falle, bei dem zwischen den Schuppen die Exponenten exsudativer Erscheinungen fehlten, wirklich um rupioide rein squamöse und nicht squamo-krustöse Schichtungen handelte. Mit anderen Worten reproduzierte mein Fall das histologische und morphologische Bild der wahren Psoriasis rupioides.

Andrerseits hatte sich mein Fall, der wegen seines relativ kurzen Verlaufes nicht als eine inveterierte Psoriasis angesehen werden konnte, bei einem Kinde mit ausgezeichnetem Allge-



meinzustande entwickelt, und in dem Falle selbst existierten gleichzeitig mit den rupioiden Alterationen squamöse Anhäufungen an anderen typischen Stellen, welche die morphologischen Merkmale der typischen Psoriasis vulgaris aufwiesen.

Und da in meinem Falle auch der Umstand einer komplizierenden Sekundärinfektion ausgeschlossen werden konnte, glaube ich, daß er auch dazu beitragen kann, etwas Licht in die Histopathogenese des squamösen rupioiden Prozesses zu bringen, wenn man einem in meinen Befunden festgestellten Faktum Beachtung schenkt: die Achse der squamösen rupioiden Haube entsprach nämlich der Richtung eines Follikels; die squamösen Schichtungen orientierten sich ihrerseits in konzentrischer Weise längs jener Achse, indem sie sich derartig anordneten, daß sie beim Vertikalschnitt der Erhebung wie der Bart einer Feder längs des dem Follikel selbst entsprechenden Haarschaftes resultierten. Man durfte deshalb als wahrscheinlich annehmen, daß die squamösen psoriatischen Anhäufungen, indem sie sich um den Haarschaft anordneten, aus diesem Umstande das Motiv ihrer speziellen Anordnung ziehen konnten. Es würden sich also die Schichtungen, indem sie bei ihrer sukzessiven Bildung immer größer wurden, infolge zentrifugaler Ausbreitung in situ des psoriatischen Prozesses, sozusagen konzentriert in rupioider Form längs des Haarschaftes orientiert haben, der dem Follikel selbst entsprach, um dessen Mündung die Affektion begonnen hatte mit einer initialen squamösen punktförmigen Anhäufung, die späterhin die Spitze der squamösen rupioiden Haube wurde, als unter dieser punktförmigen Anhäufung der Prozeß mit der Bildung neuer parakeratotischer, zentrifugal an Größe zunehmender Scheiben fortgefahren war.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XII.

Fig. 1. Photographie der Dermatose.
„ 2. Die parakeratotischen Schichtungen in rupioider Anordnung zeigende Mikrophotographie.
„ 3. Mikrophotographie, die den Follikel zeigt, um den sich die psoriatiehe rupioide Elevation entwickelt hat.
„ 4. Eingekapseltes Haar zwischen den parakeratotischen Schichtungen, denen das Haar zur Orientierung gedient hat.

(Aus dem Italienischen übersetzt von Dr. J. Ullmann, Rom.)

Eingelaufen am 18. Januar 1914.





Fig. 1

Fig. 2

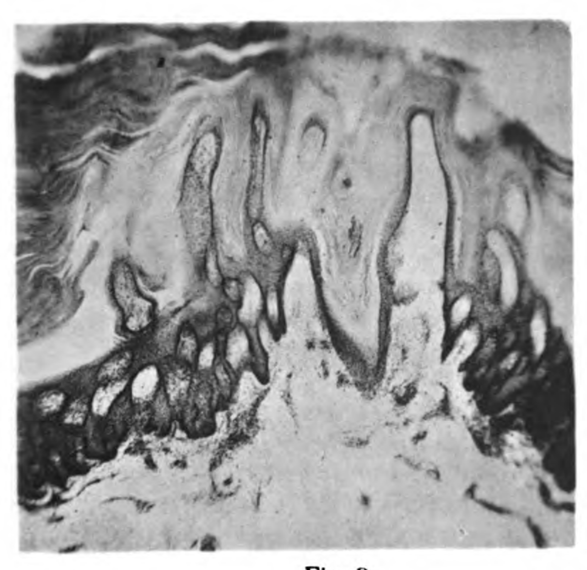


Fig. 3



Fig. 4

Vignolo-Lutati: Psoriasis rupioides.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Aus dem bakteriologischen und dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Moskau.

Zur Histologie der Lepra.

Von Privatdozenten Dr. med. **W. Kedrowski.**

(Hiezu Taf. XIII.)

An den Herrn Privatdozenten der Moskauer Universität Dr. med. A. Jutschenkoff wandte sich im Februar 1899 eine Kranke mit der Klage, es hätten sich bei ihr an verschiedenen Hautstellen anästhetische Flecke gezeigt; das Auftreten derselben war zuweilen von Brennen, Juckreiz und Hitzegefühl begleitet.

In der vom Assistenten der Moskauer dermatologischen Universitätsklinik Privatdozenten G. Metschersky zusammengestellten Krankheitsgeschichte lesen wir Folgendes:

Patientin N. B., intelligente Frau, verheiratet, aus Südrußland[1]) gebürtig. Geburt normal, an der Brust ernährt. Im Kindesalter war Patientin mager, jedoch kräftig und hatte außer Keuchhusten keine Krankheiten durchgemacht. Zwischen dem 10. und 15. Lebensjahre litt sie wiederholt an Angina mit Temperatursteigerungen und Belägen im Rachen. Im 12. Jahre hatte sie im Verlaufe von 2—3 Monaten an Gelenkrheumatismus gelitten. Vom 15. Lebensjahre an stellten sich bei ihr, nach einem überstandenen Schreck, Krampfanfälle ein mit Verlust der Besinnung; diese Anfälle wurden von den behandelnden Ärzten als hysterisch aufgefaßt. Nachdem sich die ersten Menses gezeigt hatten (im 17. Lebensjahre), hörten diese Anfälle auf. Mit 19 Jahren Diphtherie ohne Komplikationen; geheiratet hatte sie mit 24 Jahren, war 9 mal schwanger. Die erste Schwangerschaft endete mit einem Abortus im 5. Monat nach zufälligem Sturz von einer Treppe. Die weiteren 5 Schwangerschaften verliefen vollkommen normal, sowie auch die Nachgeburtsperioden. Die letzte Schwangerschaft (im Jahre 1898, als Patientin schon an ihrer gegenwärtigen Krankheit litt) war von Ödemen an den Füßen und Venenerweiterung der unteren Extremitäten begleitet. Geburt zur normalen Zeit, dauerte jedoch infolge von schwachen Wehen 2 mal 24 Stunden. Nachgeburtsperiode normal. 4 Kinder sind am Leben; zwei starben im frühen Kindesalter, das eine Kind an „Gehirnentzündung“, das andere

[1]) Aus dem Gebiet der Donnschen Kosaken.



an Dysenterie. Das letzte Kind, in Asphyxie geboren, ist vollkommen gesund.

Seit ihrer Verheiratung lebt Patientin im Donngebiet, wo sie häufig von Lepra gehört, aber selbst niemals solche gesehen hatte. In der ganzen Familie ist nur sie allein krank; Mann und Kinder gesund.

Patientin fühlt sich seit 1895 krank. Die erste Hautaffektion zeigte sich in Form eines von blaßrosa Saum umgebenen Fleckes, welcher auf der äußeren Oberfläche des rechten Unterschenkels über dem Kondylus saß und ganz zufällig bemerkt wurde; während nämlich Patientin ihren Strumpf auszog, ritzte sie mit der Schnalle des Strumpfbandes die Haut des rechten Unterschenkels am Kondylus im Bereiche des obenerwähnten Fleckes und war sehr erstaunt, keine Schmerzen zu fühlen, obwohl die Haut geschunden war und sich Blut gezeigt hatte.

Bis Ende 1898, während welcher Zeit das Allgemeinbefinden der Patientin durchaus befriedigend war, sich keine neuen Flecke zeigten, der frühere Fleck sich nur wenig vergrößert hatte, achtete sie gar nicht auf ihre Krankheit. Erst Ende 1898, nach mehrmonatlichem grundlosen schlechten Allgemeinbefinden (allgemeine Schwäche, schlechter Schlaf, Herzklopfen und Kopfschmerzen), bemerkte Patientin das beinahe gleichzeitige Auftreten mehrerer rötlicher Flecke an den Glutaei, am Rücken und an den oberen Extremitäten (auch an den Händen); darüber beunruhigt, wandte sie sich an den Arzt.

Status praesens am 2. Februar 1899. Patientin, 38 Jahre alt, von großem Wuchs, kräftigem Körperbau, mit reichlichem Fettansatz. Bauchdecken schlaff. Diastase der mm. recti, besonders am Nabel. Verdauungsorgane normal. Gefäße weich. Herztätigkeit normal. Hb. (nach Gowers) = 93%. Erytrozyten = 4,200,000, Leukozyten = 12 000. Lymphdrüsen nicht palpabel. Geringe Menge rein schleimigen Sputums, in welchem keinerlei säurefesten Bazillen gefunden werden konnten. Urinmenge betrug im Laufe von 24 Stunden 1200 Kubikzent., der Harn ist trübe, beim Stehen bildet sich reichlicher Bodensatz mit geringer Beimenge von ziegelroten Körnchen. Spezifisches Gewicht = 1·025, Reaktion stark sauer. Eiweiß und Zucker fehlen. Unter dem Mikroskop Plattenepithelien etwas Schleim und Leukozyten, große Menge amorpher Urate und Harnsäurekristalle. Von seiten der Sexualorgane nichts Abnormes. Nervensystem: Erhöhte Erregbarkeit, von Zeit zu Zeit Globus hystericus; Hautreflexe gesteigert, Kehlkopfreflex herabgesetzt, Sehnenreflexe normal. Die Temperatur schwankt, ohne deutliche Regelmäßigkeit aufzuweisen, zwischen 36·6° und 37·4°. Haut etwas verringerter Elastizität; Hautgefäße leicht erregbar (erste Stufe von Dermographie). Talgausscheidung an den Streckseiten der Extremitäten stark verringert, aus welchem Grunde die Hornschicht trocken ist und in kleinen Schüppchen abgestoßen wird. Schweißsekretion (nach subkutaner Injektion von 0·02 Pilokarpini nitrici) normal.

Die Hautaffektion erscheint in Gestalt von Plaques verschiedener Größe und Form, die über den ganzen Körper assymmetrisch und ohne



jegliche Regelmäßigkeit verbreitet sind, sich jedoch hauptsächlich an den Extremitäten befinden. Dem Aussehen nach, welches offenbar in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung steht, kann man alle bei der Patientin beobachteten Plaques der Bequemlichkeit halber, in drei Typen einteilen:

1. scheibenförmige, erythematös-pigmentierte Plaques;

2. ringförmige, erythematös-pigmentierte Plaques mit einem sich depigmentierenden Zentrum;

3. ringförmige, erythematös-pigmentierte Plaques mit farblosem Zentrum.

1. Zur ersten Gruppe gehören die kleinsten und augenscheinlich die frischesten Plaques; ihre Größe schwankt zwischen der einer Linse und einer Erbse; ihre Form ist unregelmäßig rundlich; die Ränder sind entweder regelmäßig oder fein gezackt; sie unterscheiden sich mit ihrer blaß-rosa orangenen Farbe nicht scharf von der umgebenden Haut. Ihre glatte Oberfläche erhebt sich nicht scharf über das Niveau der gesunden Haut und glänzt etwas stärker als die nächstliegenden Bezirke. Beim Druck schwindet die rosa Farbe, während die schwach orangefärbige Nuance bleibt. Beim Betasten erscheinen die Plaques etwas härter als die angrenzende Haut.

2. Die Plaques zweiter Kategorie sind größer; ihr Umfang schwankt zwischen dem eines 20 Kop.-Stückes und eines Silberrubels; sie sind scharf abgegrenzt und mit unregelmäßigen zickzackartigen Rändern versehen, welche kleine Ausstülpungen in Form von kleinen Zungen aufweisen. Die Haut ist im Bereiche dieser Plaques infiltriert, weshalb letztere sich mehr oder weniger über das Niveau der benachbarten Teile erheben; die Oberfläche dieser Plaques erscheint durch stärkere Betonung der Hautfalten gestreift.

Die Hornschicht im Bereiche der Plaques ist trocken, gelockert und schuppt in Form von kleinsten, mehlartigen Schüppchen. Die Plaques dieser Gruppe bestehen aus einer peripheren, mehr rosafarbenen Zone und einem blassen, etwas eingesunkenen Zentrum. Beim Druck schwindet die erythematöse Farbe, während die orangeartige, pigmentierte bestehen bleibt; bei der Diaskopie erweist es sich, daß die periphere Schicht im Vergleich zum Zentrum stärker pigmentiert ist.

Die Farbe aller dieser Flecke hängt in beträchtlichem Maße von verschiedenen Bedingungen ab; bei Wärmeapplikation röten sich die Flecke, unter dem Einfluß kalter Luft erscheinen sie mehr blaß, livid.

Zuweilen röten sich die Scheiben ohne jeglichen Grund und schwellen an, wobei sich der Unterschied zwischen Zentrum und Peripherie ausgleicht.

3. Die Scheibe dritter Kategorie, die älteste unter allen, nimmt den ganzen Unterschenkel ein, beginnend auf dessen äußeren Oberfläche, 5 Zent. oberhalb der Patella und sich abwärts bis zum Condylus externus erstreckend; die Länge der Scheibe beträgt 46 Zent. Ihre Form ist unregelmäßig ringförmig mit rosabraunem Rande und einem blässeren Zentrum von normaler Hautfarbe. Unten am Fußgelenk beträgt die Breite der peripheren Schicht 6 Zent., oben an der Patella 3—2 Zent. Sie er-



scheint intensiv braunrosa gefärbt; ihre äußeren Konturen sind unregelmäßig grob gezackt, ihre Oberfläche erscheint vollkommen flach, infiltriert, mit einigen Falten und einer verdickten, trockenen, geplatzten und schwach schuppenden Hornschicht bedeckt. Beim Druck ändert sich die Farbe der Scheibe nur wenig; sie hängt hauptsächlich von der Ablagerung orangebräunlichen Pigmentes ab. Die innere, dem Zentrum der Scheibe näher gelegene Schicht des peripheren Saumes besteht aus einzelnen, unregelmäßig konturierten, schwächer gefärbten, flachen, weniger infiltrierten, kleinen, ungefähr linsengroßen Plaques, die stellenweise in Haufen liegen und teilweise konfluieren, stellenweise mehr oder weniger sich ausdehnen und isoliert gelagert sind. Hie und da treten ebensolche kleine Scheiben sowohl in Gruppen, als auch einzeln in den zentralen Partien des ringförmigen Fleckes auf. Das Zentrum des Fleckes weist im allgemeinen dieselbe Färbung und Dicke wie die normale Haut auf, nur einzelne Bezirke des Zentrums sind etwas intensiver pigmentiert.

Subjektiv fühlt Patientin zuweilen das Auftreten von Brennen, Juckreiz und Hitze in den einzelnen Flecken.

Die Nervenstämme sind nicht palpabel. Die Untersuchung der Sensibilität der Haut ergab Folgendes: Im Bereiche der erythematös pigmentierten Scheiben ist das Schmerzgefühl etwas gesteigert. Alle anderen Arten der Sensibilität sind vorhanden und weichen von der Norm nicht ab. Am Saume der erythematös pigmentierten Scheiben zweiter Kategorie (mit sich entfärbendem Zentrum) erscheint das Schmerzgefühl ebenfalls etwas gesteigert. An der Oberfläche des mehr blassen Zentrums ist das Berührungsgefühl abgestumpft, das Lokalisationsgefühl herabgesetzt (die Untersuchung mit dem Siewekingschen Zirkel ergibt eine Herabsetzung von 0·8 Zent. im Vergleich zur normalen Haut). Das Schmerzgefühl ist stark verringert; das Einstechen einer Nadel ruft nur eine ganz geringe Schmerzhaftigkeit hervor, die sich vom Druck nur wenig unterscheidet. Das Temperaturgefühl (Untersuchung mit dem Thermaesthesiometer von Prof. Rot) ergibt im Vergleich zur normalen Haut eine Herabsetzung von ungefähr einem Grad Celsius. Das Zentrum des depigmentierten Fleckes (3. Kategorie) am Unterschenkel entbehrt stellenweise jeglichen Schmerzgefühles (das Einstechen einer Nadel wird als einfache Berührung empfunden), stellenweise ist das Schmerzgefühl nur bedeutend herabgesetzt. Es ist unmöglich, die Bezirke mit gänzlich geschwundener Sensibilität von denen mit nur herabgesetzter abzugrenzen.

Die Anhangsgebilde der Haut erscheinen unverändert. Sichtbare Schleimhäute normal.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangte ein kleines Stückchen Haut von ca. 2 Zent. Länge und 0·5 Zent. Breite aus dem erythematös pigmentierten Fleck am Unterschenkel (Fleck 3. Kategorie); der Schnitt traf auch einen kleinen Teil

gesunder Haut, den ganzen Saum und einen Teil des farblosen Zentrums. Die Untersuchung ergab folgendes (Fig. 1, 2, 3):

Das Gewebe der eigentlichen Haut (cutis propria) ist von einer großen Menge Knötchen verschiedener Größe und Form durchsetzt. Die kleinsten Knötchen bestehen fast nur aus runden einkernigen Zellen (lymphoider Typus) und bei der Färbung mit Hämatoxylin-Eosin erscheinen sie (bei schwacher Vergrößerung) durchwegs blau; die größeren Knötchen weisen an ihrer Peripherie denselben Bau auf, während ihr Zentrum von Zellen eingenommen ist, die größer sind, einen rundlichen oder länglichen bläschenförmigen Kern enthalten und deren Protoplasma rosa gefärbt erscheint (epithelioide Zellen). Derartige scharf konturierte und begrenzte Knötchen, welche von runder, ovaler oder unregelmäßig eckiger Form sind, weisen auf den ersten Blick eine große Ähnlichkeit mit Miliartuberkeln auf. Indem sie miteinander konfluieren, bilden sie größere Herde, welche aus zahlreichen runden, einkernigen Zellen bestehen, in deren Mitte einige „Zentra" eingelagert sind, die sich durch Rosafärbung auszeichnen und aus epithelioiden Zellen zusammengesetzt sind. An diesen Stellen liegen hie und da zerstreut große Zellen, welche ihrer Struktur nach den Riesenzellen vollkommen ähnlich sind, die bei der Tuberkulose gefunden werden; das Protoplasma dieser großen Zellen erscheint degeneriert (es ist größtenteils feinkörnig), die Kerne, wie auch in den Langhansschen Zellen, zur Peripherie gedrängt. Alle diese Granulome — sowohl die kleinen tuberkelähnlichen Knötchen, als auch die größeren infiltrierten Herde — sind in der ganzen Kutis zerstreut, stellenweise auch auf die anliegende Schicht des Unterhautzellgewebes übergehend und lagern sich hauptsächlich um die Haarscheiden, Schweißdrüsen, Gefäße und Nervenstämmchen. Nur die oberste Kutisschicht, welche unmittelbar unter der Epidermis gelegen ist (Stratum papillare), ist größtenteils frei vom Infiltrat; an den Stellen älterer Erkrankung jedoch (in dem dem Zentrum des Fleckes entsprechenden Teil des Stückchens), breitet sich das Infiltrat zuweilen bis zum Stratum malpighii aus, bis dicht an dessen zylindrische Zellen, so daß hier die schmale Kutisschicht, welche die Epidermis vom tiefer liegenden Infiltrat



trennt und die für gewöhnlich bei leprösen Affektionen gefunden wird, gänzlich fehlt.

Somit ist das histologische Bild unseres Falles ziemlich einförmig und nur in der oberen Kutisschicht bemerkt man einige Mannigfaltigkeit in der Form der Zellen und im Charakter des Infiltrats: Neben lymphoiden und epitheloiden Zellen trifft man hier längliche Zellen verschiedener Form, zwischen welchen sich feine und dickere Bindegewebsfasern lagern das Infiltrat trägt hier einen mehr diffusen Charakter und geht ohne scharfe Grenze in das umliegende Gewebe über. Aber auch hier, in diesem diffusen Infiltrate, kommen nicht selten Riesenzellen vor, die sich durch nichts von den Langhansschen Riesenzellen, die für Tuberkulose charakteristisch sind, unterscheiden.

Bei der Färbung nach Ziehl-Neelsen, konnte man nur mit großer Mühe eine äußerst geringe Menge säurefester Bazillen finden;[1]) dieselben liegen entweder frei zwischen den Zellen oder in den epithelioiden Zellen. Sie färben sich schlecht blaßrot und haben körniges Aussehen; sie liegen isoliert zu je einem Exemplar, sie bilden weder Haufen noch Kugeln, wenigstens konnten diese Gebilde an einer großen Zahl von durchmusterten Präparaten nicht gefunden werden. Es gelang nicht, die Bazillen nach der Methode von Baumgarten zu färben. Impfung eines kleinen Hautstückchens unter die Haut eines Meerschweinchens blieb resultatlos.

Die eben beschriebenen Veränderungen waren ziemlich unerwartet. Klinisch unterlag es keinem Zweifel, daß wir es hier mit einer makulo-anästhetischen Lepraform zu tun haben, während das pathologisch-anatomische Bild große Ähnlichkeit mit tuberkulösen Veränderungen aufwies; dafür sprechen folgende Befunde: 1. die infiltrierten Bezirke, welche den Charakter von

[1]) In der Krankheitsgeschichte und in den Protokollen der Moskauer dermatologischen Gesellschaft (1898—1899, p. 160), in welcher die Kranke demonstriert worden war, steht verzeichnet, daß sowohl in den exzidierten Hautstückchen, als auch im Blut weder Tuberkel- noch Leprabazillen gefunden worden sind. Jedoch beim zweiten Besuch der Kranken (s. unten), als dieser etwas ungewöhnliche Fall meine besondere Aufmerksamkeit auf sich lenkte, gelang es mir in den Schnitten, die bei der ersten Biopsie gewonnen und in 80⁰ Alkohol aufbewahrt waren, bei gründlicher Untersuchung säurefeste Bazillen, wenn auch in minimaler Menge, zu finden.

miliaren Knötchen haben, die scharf konturiert und vom darunterliegenden Gewebe abgegrenzt sind; 2. das Vorhandensein von Riesenzellen, die den Langhansschen ähnlich sind; 3. geringe Menge von Bazillen, welche isoliert liegen und endlich bis zu einem gewissen Grade 4. das Fehlen eines, bei Lepraaffektionen gewöhnlich zur Beobachtung kommenden schmalen kontinuierlichen Streifens der oberen Kutisschicht, welcher die Epidermis von dem tiefer liegenden Infiltrat trennt. Es tauchte nun die Frage auf, ob man diesen Fall für Lepra halten oder denselben vielleicht als einen Fall von ungewöhnlicher und eigentümlicher Tuberkulose auffassen solle. In Anbetracht des Umstandes, daß kurz vorher ein ähnlicher Fall von Hauterkrankung von M. Tschlenoff beobachtet worden war, dem es gelang, mittels Impfungen bei Meerschweinchen den tuberkulösen Charakter dieses Leidens zu beweisen, demonstrierte Dr. A. Jutschenkoff, an den sich die Kranke zuerst gewandt hatte, dieselbe in der Moskauer Dermatologischen Gesellschaft[1]) als eine an Hauttuberkulose leidende Kranke. Zwecks weiterer Beobachtung blieb Patientin in der Klinik bis zum 11. April desselben Jahres. Während dieser Zeit kam der Direktor der Klinik, Prof. A. Pospeloff, sich auf das ausführliche Studium des klinischen Krankheitsbildes stützend, zu dem Schlusse, daß die Befunde hier eher für Lepra sprächen, als für Tuberkulose; in seinem Auftrag demonstrierte der Assistent der Klinik, Dr. G. Metschersky, die Kranke von Neuem mit der Diagnose: „Vielleicht Lepra?"[2])

Während dessen ergab die gründliche Untersuchung der früheren Präparate, daß die oben beschriebenen tuberkuloiden Knötchen und Bezirke sich ihrer Struktur nach durch einige Eigentümlichkeiten auszeichnen, die für ein tuberkulöses Granulom im Allgemeinen nicht charakteristisch sind; die epithelioiden Zellen, die im Zentrum des Knötchens liegen und zuweilen große Dimensionen annehmen, waren größtenteils vakuolisiert, wobei die kleinen, nicht deutlich konturierten Lücken, die den Charakter von Bläschen aufwiesen und das ganze Zellprotoplasma ausfüllten, die Kerne zur Peripherie gedrängt hatten und da-

[1]) Protokolle der Moskauer Dermat. Gesellschaft 1898—1899, p. 113.
[2]) Ibidem p. 160.

durch denselben die Form von Halbmonden verliehen (Fig. 4). Es ist ja längst bekannt, daß derartige vakuolisierte Zellen ein häufiger, wenn nicht konstanter Bestandtteil lepröser Infiltrate sind, und einige Autoren (z. B. Schäffer[1]) schreiben denselben eine wichtige diagnostische Bedeutung zu.

Das endgültige Resuldat ergab somit Folgendes: Das klinische Bild unseres Falles steht der makulo-anästhetischen Lepraform am nächsten. Was jedoch die pathologischen Veränderungen anbelangt, so spricht einerseits das Vorhandensein von tuberkuloiden Knötchen und von Riesenzellen nebst geringer Menge Bazillen dafür, daß wir es hier mit einem tuberkulösen Grundprozeß zu tun haben, andererseits aber sprechen einige Eigentümlichkeiten im Bau der Granulome (Vakuolisation der Zellen) gegen diese Diagnose. Mit dieser zweifelhaften und schwankenden Diagnose wurde Patientin in ihre Heimat zurückgeschickt.

Nach Verlauf von 7 Jahren kam die Kranke im März 1906 wieder nach Moskau und wandte sich unmittelbar an Prof. A. Pospeloff. Dank der Liebenswürdigkeit des hochverehrten Professors hatte ich die Möglichkeit, die Kranke von neuem zu sehen und von ihr Material zur Untersuchung zu erhalten.

Ergänzungsauszug aus der Krankheitsgeschichte (G. Metschersky):

Der Zustand der Kranken hatte sich stark verändert. Patientin mit reichlichem Fettansatz, Haut am Rumpf schlaff, blaß gefärbt. Das ganze Gesicht, der Körper und die Extremitäten sind von einer enormen Menge von Flecken verschiedener Größe, Form und Färbung bedeckt, die man nach dem Grade der Tiefenlage der Infiltration in erhabene und flache einteilen kann. Die ersteren sind zahlreicher; ihre Größe schwankt zwischen der eines silbernen Fünfkopekenstückes bis zur Größe einer Handfläche und darüber hinaus; sie erscheinen in Form von ziemlich scharf begrenzten Scheiben, unregelmäßig rundlicher Form, stellenweise mit wallartigem Rande; ihre Farbe ist sehr verschieden und schwankt zwischen orange-rosa und rosa-violett. Indem sie sich mehr oder weniger über das Niveau der umliegenden Teile erheben, weisen sie entweder eine glatte, gleichmäßige Oberfläche mit etwas trockener und gelockerter Hornschicht auf, oder ihre Oberfläche erscheint glänzend, wie fettig und ist von sehr zahlreichen, mit unbewaffnetem Auge deutlich sichtbaren trichterförmigen Einsenkungen der erweiterten und sich einstülpenden

[1]) Die Visseralerkrankungen der Leprösen. Lepra, Vol. II. Fasc. 2.

follikulären Öffnungen bedeckt. Diese meistenteils orange gefärbten Scheiben erinnern unwillkürlich an Orangenschalen. Die Färbung dieser Scheiben ist sehr konstant, ändert sich nicht auf Druck und hängt hauptsächlich vom abgelagerten Pigment ab. Die Haut der Umgebung dieser Scheiben fühlt sich bedeutend dicker und etwas ödematös an; der Druck der Fingerspitze hinterläßt ein nicht tiefes, schnell verschwindendes Grübchen. Die rosa-roten und rosa-violetten Scheiben erscheinen mehr verschwommen und haben, besonders im Gesicht, weniger deutlich konturierte Grenzen. Die Farbe dieser Scheiben ist nicht konstant und ändert sich leicht, indem sie bald rot, bald bläulich erscheint. Auf Druck schwindet die Röte, die blaß gewordene Haut aber behält ihre matte gelblich-orangeartige Farbe. Am Rumpfe stehen diese Scheiben mehr oder weniger isoliert, während sie im Gesicht stellenweise konfluieren und demselben ein ödematöses Aussehen verleihen. Außerdem erscheint die Haut im Gesicht durchwegs pigmentiert und matt orangegelb gefärbt.

Die über das Niveau der umgebenden Partien sicht nicht erhebenden, flachen Flecke sind nicht zahlreich und finden sich nur am Rumpfe; ihre Farbe ist saftig rosa-rot und verschwindet auf Druck spurlos; ihre Grenzen sind weniger scharf konturiert. Sie erreichen maximal die Größe eines Silberrubels; diese Flecke sind, den Aussagen der Kranken zufolge, die frischesten, die jüngsten.

Die Sensibilität der Haut an der Oberfläche dieser Gebilde (Flecke) erscheint objektiv nicht verändert; subjektiv jedoch klagt Patientin über häufiges Auftreten von mäßigem Juckreiz, Brennen und Stechen. Besonders belästigend für die Kranke ist das häufig auftretende Gefühl von Hitze im Gesicht — an der Stelle der rosa-violetten Flecke.

Die bei der Kranken vor 7 Jahren beobachteten ringförmigen, im Zentrum sich depigmentierenden Flecke, fehlen gegenwärtig. Der breite ringförmige, mit farblosem anaesthetischen Zentrum versehene Fleck am rechten Unterschenkel ist ebenfalls spurlos verschwunden. Die Haut im Bereiche der ehemaligen Flecke ist normal gefärbt, alle Arten der Sensibilität sind wieder vorhanden; die Haut ist, wie auch an den anderen Stellen, von neuen Eruptionen übersät.

Haare überall gut erhalten. Nägel nicht verändert. Die sichtbaren Schleimhäute haben normale rosa Färbung. Die inneren Organe erscheinen objektiv unverändert. Von Seiten des Nervensystems bleiben die früheren Erscheinungen bestehen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde ein schmales Streifchen Haut aus dem Bereiche eines der „erhabenen" Flecke exzidiert. Die Untersuchung ergab, daß die ganze Dicke der Kutis wie früher von Knötchen und infiltrierten Inselchen durchsetzt war, die Struktur der Knoten war



jedoch diesmal eine andere: tuberkuloide Knötchen fehlen, Riesenzellen sieht man ebenfalls nicht; die Granulome tragen eher den Charakter einer entzündlichen Neubildung, die reich an Gefäßen ist, um die herum sich Bindegewebe entwickelt. Diese Granulome bestehen aus Zellen verschiedener Größe und Form — aus runden, ovalen und länglichen mit homogenem Protoplasma und einem nicht großen bläschenförmigen Kern; zwischen den Zellen sind feinere und dickere Bindegewebsfasern deutlich sichtbar. Das Protoplasma einiger Zellen ist vakuolisiert, doch ist die Zahl der früheren Zellen mit peripher gedrängten halbmondförmigen Kernen sehr gering; die Zellen sind im ganzen Infiltrat zerstreut, indem sie keine Anhäufungen bilden, die wir früher im Zentrum der tuberkuloiden Knötchen gesehen haben. Einige Granulome bestehen fast ausschließlich aus geblähten Zellen mit langem spindelförmig ausgedehnten Kern. Zwischen den Zellen liegen zahlreiche Bindegewebsfasern: somit trägt der ganze infiltrierte Bezirk einen deutlich ausgeprägten sklerotischen Charakter (Fig. 5).

Bei der Färbung nach Ziehl-Neelsen wurden in den Granulomen diesmal zahlreiche Bazillen gefunden, die morphologisch den Lepra- oder Tuberkelbazillen vollkommen ähnlich waren; die Bazillen liegen im ganzen Granulom verstreut und befinden sich entweder in den Zellen, oder liegen augenscheinlich frei. Nicht selten bilden sie Häufchen, zuweilen lockere, in deren Gloea man einzelne Exemplare beobachten kann, zuweilen kompakte, die undifferenziert erscheinen und durchwegs rot gefärbt sind. Im allgemeinen machte das ganze Bild den Eindruck von Veränderungen, welche für Lepra typisch sind. Ungeachtet der Dauer der Erkrankung, wurden hier jedoch diejenigen großen pigmentierten Gebilde nicht gefunden, die unter dem Namen der leprösen Zellen von Virchow oder der braunen Körper von Hansen bekannt sind; die Größe der kugelartigen Bazillenhaufen war hier verhältnismäßig nicht bedeutend; sie übertraf das Volumen eines roten Blutkörperchens nur um ein weniges.

Somit haben wir einen Fall vor uns, der durchaus wissenschaftliches Interesse beansprucht und praktische Bedeutung hat. Im Jahre 1899 sahen wir die typische Form von makulo-

anästhetischer Lepra, das histologische Bild jedoch war demjenigen einer tuberkulösen Affektion dermaßen ähnlich, daß die Diagnose zweifelhaft war. Nach Verlauf von sieben Jahren, änderte sich das histologische Bild derartig, daß von einem tuberkulösen Prozeß keine Rede mehr sein konnte; somit konnte die ganze Erkrankung von ihrem Initialstadium an als eine rein lepröse betrachtet werden. An eine kombinierte Erkrankung von Lepra und Tuberkulose zu denken, wäre hier durchaus unbegründet: die elementarste objektive Analyse des Falles spricht entschieden gegen eine derartige Auffassung. Diese Annahme ist auch, meiner Überzeugung nach, vollkommen unnütz. Es ist höchste Zeit, daß wir unsere alte Ansicht über die Histologie der Lepra aufgeben und zur richtigeren Abschätzung der zu beobachtenden Fakta übergehen.

In ihrer bekannten Monographie über die Leprafrage sprechen sich Hansen und Looft[1]) in entschiedenster Weise dahin aus, daß die tuberkuloseähnlichen Veränderungen den leprösen Affektionen nicht eigen sind: dort, wo Nekrose und Langhanssche Riesenzellen vorhanden sind, kann von Lepra keine Rede sein und wenn in den Fällen von deutlich ausgeprägter Lepra sich derartige Veränderungen finden sollten, wird man genötigt sein eine kombinierte Affektion Lepra und Tuberkulose (Mischinfektion) anzunehmen. Gegenwärtig muß die Tatsache als festgestellt gelten, daß die obige Anschauung der Wirklichkeit nicht entspricht. In einer früher erschienenen Arbeit[2]) habe ich die literarische Seite dieser Frage ausführlich behandelt; aus diesem Grunde halte ich es für überflüssig, alle hierauf sich beziehenden Beobachtungen einer neuen Erörterung zu unterziehen. Ich gestatte mir nur auf die wichtigsten hinzuweisen.

Hodara[3]) fand in einem Fall einer makulo-anästhetischen Lepra in der Haut typische Langhanssche Riesenzellen

[1]) Die Lepra vom klinischen und pathologisch-anatomischen Standpunkte. Bibliotheca med. Abt. D. II. 1894.

[2]) Experimentelle Untersuchungen über die Lepraimpfungen bei Tieren. Zeitschrift f. Hygiene 1910.

[3]) Zwei Fälle von Neurolepriden. Monatshefte f. prakt. Dermatolog. 1897. Bd. XXV.

mit homogenem, sich schlecht färbendem Zentrum und gewöhnlich wandständigen Kernen; Bazillen wurden nicht entdeckt.

Einen gleichartigen Befund beschreibt Darier[1]): Unter acht von ihm untersuchten Fällen von makulo-anästhetischer Lepra fand er in. einem Fall zwischen den Zellen des Infiltrates „typische Langhanssche Riesenzellen"; Bazillen wurden nur in spärlicher Menge gefunden.

Einen interessanten Fall beschrieb Klingmüller[2]): Bei anästhetischer Lepra fand er im Hautinfiltrat ein Bild, das dem tuberkulösen äußerst ähnlich war: Knötchen mit käsiger Degeneration im Zentrum und typische Riesenzellen an der Peripherie hatten vollkommene Ähnlichkeit mit tuberkulösen Herden; die Ähnlichkeit wurde noch dadurch verstärkt, daß auch die Menge der Bazillen eine sehr geringe war. Wiederholt vorgenommene Tuberkulininjektionen riefen beim Kranken gar keine Reaktion hervor.

Ein ähnliches, aber noch lehrreicheres Bild beobachtete Jadassohn[3]) in einem Fall von „nicht tuberöser" Lepra. Klinisch war es vollkommen klar, daß es sich in diesem Fall um Lepra handle, während das pathologisch-anatomische Bild dem „Lupusbilde" vollkommen ähnlich war. Die Haut war von zahlreichen Inselchen durchsetzt, die aus Plasmazellen, großen epithelioiden und Riesenzellen zusammengesetzt waren; im Zentrum der Inselchen reichlich Nekrose. Die Riesenzellen hatten unregelmäßige Konturen, körniges Protoplasma und gewöhnlich wandständige Kerne. An einer Stelle (am Halse) wurde im Infiltrat ein „großer käsiger Herd, der von epithelioiden Zellen wie ummäntelt war, konstatiert". Die Menge der Bazillen war auch hier gering. Ähnliche Veränderungen fand Jadassohn noch in zwei anderen Leprafällen.

Arning[4]) fand in einem Fall von anästhetischer Lepra

---

[1]) Recherches anatomo-pathologiques et bacteriologiques sur les taches erythemato-pigmentées de la lèpre. Leprakonferenz Berlin, 1897. III.

[2]) Über tuberkuloseähnl. Veränd. der Haut usw. bei Lepra maculo-anaesthetica. Lepra 1900 Vol. 1. Fasc. 1 u. 2.

[3]) Über tuberkuloide Veränd. in der Haut bei nicht tuberöser Lepra. Verhandl. d. VI. deut. dermatol. Kongr. Straßburg 1898.

[4]) Eine eigentümliche Veränderung an den größeren Nervenstämmen usw. Verhandl. d. deutsch. dermatol. VI. Kongr. Straßburg, 1898.

in den verdickten Nervenstämmen große käsige Bezirke mit zahlreichen epithelioiden- und Riesenzellen; die Menge der Bazillen in den Schnitten und in den bei der Ausschabung entfernten käsigen Massen, war äußerst gering.

Über ähnliche Befunde in den Nervenstämmen in Fällen von anästhetischer Lepra berichten Blaschko[1]) und Glück.[2])

Alle angeführten Beobachtungen beziehen sich auf Fälle von anästhetischer Lepraform. Was die tuberösen Formen anbelangt, so sind auch hier in den Hautinfiltraten dieselben (tuberkuloiden) Veränderungen möglich, jedoch kommen sie hier augenscheinlich seltener vor.

So beobachtete Schäffer[3]) in drei Fällen von tuberöser Lepra in den Hautlepromen Riesenzellen, die sich in nichts von den Langhansschen unterschieden. Um sie von schräg durchgeschnittenen Gefäßen zu unterscheiden, verfolgt der Autor dieselben eine Strecke weit an einer Serie von mikroskopischen Schnitten. Bazillen fanden sich in diesen Infiltraten nur in sehr geringer Menge und zwar lagen dieselben meistenteils frei zwischen den Zellen.

K. Brutzer[4]) berichtet über 3 Fälle von tuberöser Lepra, bei welchen im Hautinfiltrate, mitten unter runden und epithelioiden Zellen, auch Riesenzellen mit unregelmäßigen Konturen und typischen wandständigen Kernen gefunden wurden; in dem einen dieser Fälle fehlten Bazillen ganz, in zwei anderen war ihre Menge sehr gering.

Ähnliche Veränderungen beobachtete auch Dohi[5]) (in der Klinik von Jadassohn) in einem Fall von tuberöser Lepra: Im Hautinfiltrate fand Dohi zahlreiche Riesenzellen, die denjenigen bei Tuberkulose vollkommen ähnlich waren. Sie unterschieden sich von letzteren nur durch das häufige, wenn auch nicht konstante Vorkommen von Vakuolen. Die

[1]) Diskussion zu Jadassohns Vortrag. Verhandlung. d. VI. deutsch. dermatol. Kongr. Straßburg, 1898.

[2]) Ebenda.

[3]) Demonstration zur Frage der viszeralen Lepra. Verhandl. des IV. deutsch. dermat. Kongreß. Breslau, 1894.

[4]) Über einen Fall von Lepra tuberosa usw. Dermatol. Zeitschrift 1899. Bd. VI. p. 494.

[5]) Zur Histologie der Lepra. Leprakonferenz Berlin, 1897. III.



Zellen enthielten „größere oder geringere Mengen von Bazillen, die entweder in einzelnen Exemplaren, oder in kleinen Häufchen lagen".

Ich glaube, daß die angeführten Beobachtungen vollkommen genügen, um zu dem allgemeinen Schlusse zu kommen, daß bei den verschiedenen Lepraformen — sowohl bei der tuberösen, als auch bei der anästhetischen — in den Hautinfiltraten[1]) Veränderungen konstatiert werden können, die vollkommen oder bis zu einem gewissen Grade den tuberkulösen ähnlich sind. Es ist ohne weiteres klar, wie wichtig eine derartige Schlußfolgerung ist und wie vorsichtig man bei der Abschätzung und Diagnose zweifelhafter Erkrankungen sein muß.

Zur selben Kategorie „der Leprafälle mit tuberkuloiden Veränderungen" gehört zweifellos auch mein Fall, bei dessen Beschreibung ich noch einmal erinnern wollte, daß, wenn in morphologischer und struktureller Beziehung zwischen dem Erreger der Tuberkulose und dem der Lepra eine ganz außerordentlich große Ähnlichkeit besteht, wir mit Recht erwarten können, daß eine derartige Ähnlichkeit auch in Bezug auf die Wirkung der Bazillen auf den tierischen Organismus möglich ist, sowie auch in Bezug auf den Charakter der Reaktion von Seiten der gewebigen Elemente.

Der bekannte Lepraforscher H. P. Lie geht in seiner jüngst erschienenen Arbeit[2]) auf die Frage über die tuberkuloiden Veränderungen bei Lepra wieder ein. Verfasser verteidigt die frühere Anschauung von Hansen, der — seinen Worten zufolge — sich alle norwegischen Ärzte angeschlossen haben; sie ist seinerzeit vom Autor dahin formuliert worden, daß die Leprabazillen an und für sich keine tuberkuloiden Veränderungen hervorrufen können; in den Fällen aber, wo letztere konstatiert worden sind, muß von einer Mischinfektion die Rede sein. Diese kombinierte Infektion faßt Lie so auf,

---

[1]) Über tuberkuloide Veränderungen bei Lepra in den inneren Organen, siehe: 1. Arning, Zur Frage der viszeralen Lepra. Verhandl. d. IV. deut. dermatol. Kongr. Breslau, 1894. 2. Schäffer, Die Viszeralerkrankungen der Leprösen. Lepra. Vol. I. Fasc. 1 u. 2. — Vol. II. Fasc. I.

[2]) Lie. Über Tuberkulose bei Leprösen. Arch. f. Dermatologie und Syphilis. Bd. CVII. 1911.



daß die Leprabazillen die Vermehrung tuberkulöser Stäbchen in den Geweben des Leprakranken begünstigen. Als Beweis einer derartigen Anschauung führt der Autor folgende Erwägungen an: 1. Bei der Durchsicht der Totenlisten und Sektionsprotokolle in den norwegischen Leprahospitälern bemerkte er, daß die tuberkuloiden Veränderungen innerer Organe bei Leprakranken bei den Sektionen der letzten Zeit bedeutend seltener vorkommen, entsprechend der Verringerung der Anzahl der Tuberkulosekranken (Lungentuberkulose? W. Kedrowsky) unter den Leprösen. 2. Tuberkuloide Veränderungen der inneren Organe kommen, wenn auch selten, bei der makulo-anästhetischen Lepraform doch vor; in diesen Fällen tritt nach Ansicht des Autors eine deutliche Inkongruenz in den Veränderungen hervor, welche sich einerseits in der Haut, andererseits in den inneren Organen entwickeln.

Die erste Erwägung kann selbstverständlich eine gewisse Bedeutung bei der Lösung der uns interessierenden Frage haben, jedoch ist diese Bedeutung eine nur relative. Was nun den zweiten Punkt anbelangt, so scheint mir derselbe nicht ganz klar zu sein. Es ist ja bekannt, daß, wenn auch nicht in der Mehrzahl der Fälle, so doch in vielen Fällen, tuberkuloide Veränderungen in der Haut gerade bei der makulo-anästhetischen Form gefunden werden. Hierher gehören die Fälle von Hodara,[1]) Klingmüller,[2]) der jüngst von mir beschriebene Fall usw. Wenn somit derartige Veränderungen in der Haut vorkommen, weshalb sollten sie in den inneren Organen fehlen? Wenn Lie darauf hinweist, daß in den inneren Organen die Bazillen Knoten bilden, während sie in der Haut bei der makulösen Form fehlen, so kann wohl diese Bezugnahme kaum etwas beweisen. Einerseits können in Abhängigkeit vom Charakter der Gewebe auch die Veränderungen verschieden, oder wenigstens nicht immer die gleichen sein, andererseits kennen wir Übergangsfälle von der reinen makulo-anästhetischer Form in die tuberöse. Weshalb in einigen Fällen dieselben Bazillen die einen, in anderen Fällen andere Veränderungen hervorrufen, das ist eine komplizierte Frage, für deren Lösung wir

[1]) Hodara, l. c.
[2]) Klingmüller, l. c.

bislang keinerlei Anhaltspunkte haben. Die Anschauung jedoch, nach welcher einerseits die makulöse, andererseits die tuberöse Form ihre Entstehung zwei verschiedenen Abarten verdanken, bleibt bis jetzt absolut unbewiesen.

Viel interessanter ist die dritte Annahme, die Lie zu Gunsten der öfters vorkommenden Symbiose lepröser Bazillen mit den tuberkulösen anführt. Es ist bekannt. sagt Lie, welch eine große Rolle die Tuberkelbazillen bei den verschiedensten Hautaffektionen spielen; deshalb dürfen wir nichts Besonderes sehen in der Vermutung, daß auch bei Lepra die Tuberkelbazillen in den Hautknoten nicht selten mit den leprösen eine innige Verbindung eingehen, wenn sie auch nicht bis zu einer gewissen Zeit in den Lepromen irgendwelche, ihnen eigene, Veränderungen hervorrufen. Der Autor bemerkt jedoch selbst, daß diese Meinung nur eine Arbeitshypothese ist, und ich wäre auf dieselbe nicht näher eingegangen, wenn nicht als Beweis für die Möglichkeit dieser Hypothese vom Autor sehr belehrende Beobachtungen angeführt würde. Es handelt sich nämlich darum, daß Lie in zwei Fällen von tuberöser Lepra aus den Hautlepromen zweimal eine Kultur säurefester Bazillen isoliert hatte, die er für tuberkulöse hält. Der weitere Verlauf der Krankheit, sowie die Sektion in einem der Fälle ergaben, daß beide Patienten, bei denen die Kulturen isoliert wurden, an Tuberkulose litten.

Diese Beobachtungen hätten die größte Bedeutung haben können, wenn sie etwas anders angestellt worden wären. Leider ist in den sehr kurzen, vom Autor angeführten Protokollen nichts darüber gesagt, ob eine mikroskopische Untersuchung der Leprome, die als Ausgangsmaterial für die Kulturen dienten, ausgeführt worden war; ferner fehlt eine genaue Beschreibung der Kulturen. Es wird nur erwähnt, daß ihren Eigenschaften nach dieselben den tuberkulösen ähnlich waren. Indessen hebt Lie selbst in derselben Arbeit hervor, daß die Leprabazillen ihren morphologischen und tinktoriellen Eigenschaften nach, sowie auch in Bezug auf das Nastin und Tuberkulin eine große Ähnlichkeit mit den tuberkulösen offenbaren. Wenn sich die Sache in Wirklichkeit so verhält, so müssen wir schon a priori erwarten, daß die Leprabazillen auch



in Reinkulturen den tuberkulösen sehr ähnlich sein können. Indessen möchte der Autor die angeführte Tatsache anders erklären: In ihr erblickt er einen Beweis für seine Vermutung (die unter anderem schon von Neisser[1]) 1898 ausgesprochen wurde), daß gerade dank dieser großen Ähnlichkeit die Leprabazillen einen günstigen Boden für die Entwicklung der Tuberkulose schaffen müssen. Meinerseits muß ich jedoch bemerken, daß die gegenwärtige Bakteriologie keine Fakta kennt, die zu Gunsten der Anschauung sprechen würden, nach welcher die Symbiose der Bakterien, wo eine Art das Wachstum der anderen fördert, von der morphologischen oder biologischen Ähnlichkeit der Bakterien abhängt. Umgekehrt können wir in der Bakteriologie viele Beispiele finden, wo zwei Bakterienarten, die im Organismus ganz verschiedene Prozesse hervorrufen, eine solche Ähnlichkeit untereinander aufweisen, sowohl der Form, als auch dem Wachstum auf den Nährböden nach, daß man zu deren Unterscheidung zu komplizierten Methoden und Reaktionen greifen muß. Hierher gehören zum Beispiel Bakterien aus der Koli-Typhusgruppe, ferner die Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen usw. Aus dem gesagten kann man gerade zu einem umgekehrten Schluß kommen: Wenn zwischen den leprösen und tuberkulösen Bazillen eine derartig exquisite morphologische und biologische Ähnlichkeit besteht (auf welche sämtliche Autoren hinweisen), so können wir mit Recht erwarten, daß eine solche Ähnlichkeit zwischen diesen Bakterien auch in den Kulturen bestehen kann. Daraus der Schluß: jedes säurefeste, aus den Lepromen gezüchtete Bakterium, wenn es auch die größte Ähnlichkeit mit den Tuberkelbazillen hätte, muß einer allseitigen Untersuchung und einem ausführlichen Studium (inklusive Immunitätsreaktion) unterzogen werden, bevor man demselben eine bestimmte Stelle in der Reihe anderer Mikroben gibt.

Die Arbeit von Bayon,[2]) sowie auch die gemeinschaftliche

---

[1]) Neisser. Diskussion zu Jadassohns Vortrag. Verhandl. d. VI. deutsch. dermatol. Kongr. Straßburg, 1898.

[2]) Bayon. The culture and identification of the germ of leprosy. Transact. of the Society of Tropical Medicine and Hygiene. Vol. V. 1912.

Arbeit von Bierger und Kritschewsky[1]) (die sich auf die von mir isolierten Bakterien bei Lepra beziehen) und die jüngst erschienene Mitteilung von Reenstjerna[2]) dienen mir als Begründung einer derartigen Schlußfolgerung.

Die mikroskopischen Präparate sind in liebenswürdigster Weise von Prof. M. Nikiforoff durchgesehen worden; die Mikrophotogramme sind ebenfalls von ihm angefertigt. Mit besonderer Freude benutze ich die Gelegenheit, meinem hochverehrten Lehrer meinen innigsten und tiefgefühlten Dank auszusprechen für die vielen wertvollen Ratschläge, die ich während unserer gemeinschaftlichen langjährigen wissenschaftlichen und pädagogischen Tätigkeit genossen habe.

Prof. A. Pospeloff und seinem Assistenten Dr. G. Metschersky spreche ich ebenfalls meinen herzlichsten Dank aus für die liebenswürdige Erlaubnis, die klinischen Befunde und die Krankheitsgeschichte dieses Falles für die vorliegende Arbeit zu verwerten.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIII.

Fig. 1. Tuberkuloide Knötchen in der Haut. Schwache Vergrößerung (1 : 80).

Fig. 2. Dasselbe. Mittlere Vergrößerung (1 : 450).

Fig. 3. Tuberkuloides Knötchen um ein Nervenstämmchen herum. Schwache Vergrößerung (1 : 150).

Fig. 4. Struktur eines Granuloms bei starker Vergrößerung (1 : 1000). Vakuolisation der Zellen.

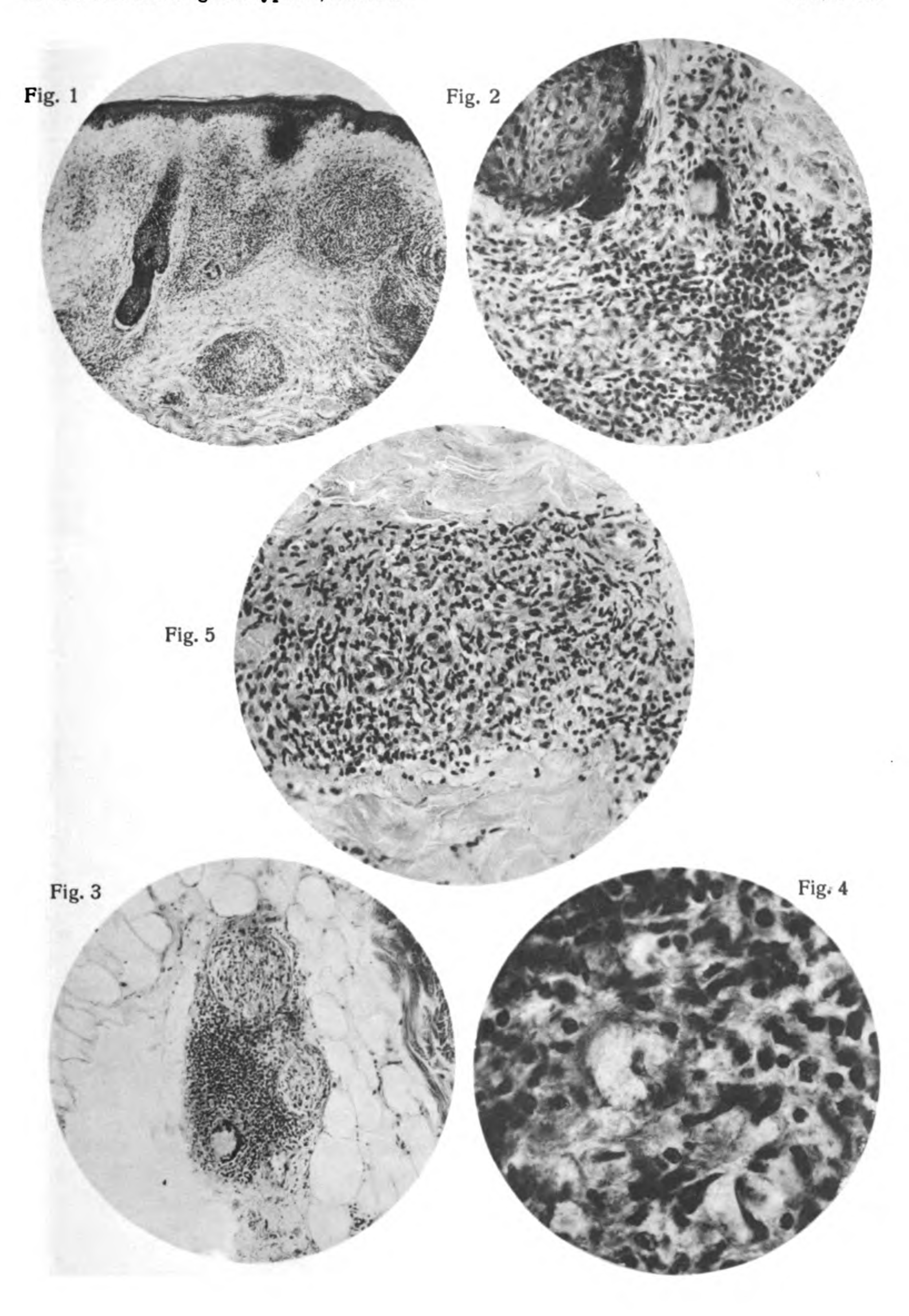
Fig. 5. Struktur eines Granuloms im weiteren Verlauf. Zahlreiche Gefäße. Tuberkuloide Veränderungen fehlen.

Eingelaufen am 20. Januar 1914.

---

[1]) Zur Frage über das Verhältnis des Bazillus leprae Hansen zu einigen bei Lepra gezüchteten Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh. Bd. 73, 1913.

[2]) Reenstjerna. Über die Kultivierbarkeit und Morphologie des Lepra-Erregers usw. Archiv f. Dermatologie und Syphilis. Bd. CXVI. 1913.



Kedrowski: Zur Histologie der Lepra.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien

Aus der Königl. Univ.-Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten Berlin (Dir.: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. E. Lesser).

Ein durch Reizung entstandener Fall von Folliklis, der unter dem Bilde des Lichen ruber planus auftrat.

Von Dr. med. **Marie Kaufmann-Wolf,**
Assistentin der Klinik.

(Hiezu Taf. XIV.)

Unterzieht man die Mitteilungen, die der Beziehung zwischen Reizung und Lichen ruber planus besondere Beachtung schenken, einer Dursicht, so zeigt es sich, daß die Fälle wenig abwechslungsreich sind und immer ähnliche Gesichtspunkte darbieten. Das gab Veranlassung, auf die Wiedergabe der Einzelbeobachtungen hier zu verzichten. Es sollen aber die wichtigsten Angaben zusammengefasst tunlichst kurz referiert werden.

Daß bei bestehendem Lichen ruber planus die Haut auf die mannigfachsten Reize spezifisch reagiert, d. h. mit der Eruption neuer typischer Lichenknötchen an der Reizstelle antwortet, ist eine häufige Erscheinung, auf die nicht weiter eingegangen werden soll.

Dagegen beansprucht eine weitere Gruppe von Fällen, bei denen der Lichen ruber planus im Anschluß an ein psychisches oder somatisches Trauma zum ersten Mal in die Erscheinung tritt, unser besonderes Interesse. In Bezug auf das psychische Trauma als ätiologischer Faktor erscheint weitgehende Skepsis am Platze zu sein. Oft scheint das Kausalitätsbedürfnis der Patienten, dessen starke Ausprägung uns ja bisweilen in geradezu lächerlicher Weise entgegentritt, eine Beziehung zu konstruieren, die keineswegs besteht. Zur Illustrierung der Behauptung, weitgehende Skepsis sei angebracht, soli nur auf die großen Differenzen hingewiesen werden, die die Mitteilungen der Erkrankten aufweisen in Bezug auf die Zeiträume, welche zwischen Trauma und Eruption liegen. Ein-



mal trat die Eruption direkt auf einer nervenaufregenden Hochgebirgstour auf (Halle). Ein anderes Mal einige Tage nach einem Schreck (Morris), ein drittes Mal fünf Monate nach einem Nervenchok (Rockwell, Varnell und Jamieson).

Bei den Fällen nach somatischen Traumen ist zu unterscheiden zwischen nachfolgender mehr oder minder universeller Eruption und streng auf die Reizstelle selbst beschränkter Eruption. Betrachtet man die Fälle, bei denen also ein somatisches Trauma oder irgend sonst ein Irritament das erste Auftreten des diffusen (universellen) Lichen ruber planus bedingt haben soll, so handelt es sich, um kleine zufällige Hautverletzungen (Abschürfung, Stoß, Biß, Riß, Kratzeffekt) oder um Narben von kurzem oder langem Bestand, ferner um chronische lokale Reize (z. B. Lederriemen am Hals) oder schließlich die ganze Hautdecke treffende Irritamente (z. B. Schwefelbäder).

Am naheliegendsten ist wohl die Annahme, daß die Reizung nur als auslösendes Moment gewirkt hat und ihr keine tiefere ätiologische Bedeutung zukommt.

Es erübrigt nun noch auf die seltenen Fälle mit streng auf die Reizstelle lokalisierter Lichenerkrankung hinzuweisen. Hier ist es wohl gestattet zwei besonders charakteristische Beispiele aus der Literatur herauszugreifen und zu zitieren.

Schütz[1]) hat zwei weibliche Individuen beobachtet, bei denen der Lichen ruber planus seitlich am Halse in schräger Linie dort sich bildete, wo die Fischbeinstützen der Spitzenkragen die Haut reizten und Hallopeau und Lemierre[2]) sahen, daß bei einem 55jährigen Patienten, auf einer aus dem 6. Lebensjahre stammenden Brandnarbe auf der rechten Brustseite sich ein Herd von Lichen ruber planus bildete, welcher auf den polygonalen, glänzenden Papeln die charakteristische helle Streifung erkennen ließ.

Eine den Fällen dieser letzten Abteilung der zweiten Gruppe scheinbar nahestehende Beobachtung konnten wir am 3. September 1912

[1]) Schütz, J. Beiträge zur Kenntnis des Lichen ruber (Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. XCI. 1908).

[2]) Hallopeau et Lemierre. Lichen plan developpe exclusivement sur une cicatrice. Soc. de derm. 7. Juni. Referat Archiv für Dermat. u. Syph. Bd. LXIX, 1902, p. 443.



auf unserer dermatologischen Frauenabteilung machen. Es handelte sich um eine 48jährige etwas nervöse aber doch blühend aussehende, ihren mündlichen und späteren schriftlichen Angaben nach durchaus gesunde Frau, bei der anamnestisch speziell für Tuberkusose keine Anhaltspunkte zu gewinnen waren. Die Patientin gab an, sie sei vor zirka 6 Wochen in zahnärztlicher Behandlung gewesen. Der Zahnarzt habe aus irgend einem Grunde ein elektrolytisches Verfahren in Anwendung gebracht. Eine Elektrode sei über dem linken Handwurzellgelenk befestigt worden. Angeblich spürte die Patientin schon während der Manipulation heftiges Brennen, nach Abnahme der Elektrode sei die Haut gerötet gewesen, und nach 2 Wochen etwa hätten sich an Stelle der geröteten Haut Knötchen gebildet.

Die Patientin hatte, als sie zu uns kam, nahe am Handgelenk auf der Streckseite des linken Vorderarmes eine umschriebene, rundliche, gut talergroße Hauterkrankung. Die Affektion bestand aus isoliert stehenden, erhabenen, stecknadelkopfgroßen, derben, hellroten Knötchen, die alle im Zentrum eine kleine Delle aufwiesen. Unter Glasdruck blaßten die Knötchen ab, an Stelle der Delle erschien ein bräunliches Infiltrat, ein kleiner Hornkegel.

Dem klinischen Aspekte nach schien ein Lichen ruber planus vorzuliegen; zur Sicherung der Diagnose wurde ein zwei Papeln umfassendes Hautstückchen exzidiert, ferner wurden die Wassermannsche und die Pirquetsche Reaktion angestellt. Beide Reaktionen waren negativ.

Das exzidierte Stückchen wurde in absolutem Alkohol fixiert, in steigendem Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden nach den üblichen Methoden zur Darstellung der Kerne, des Bindegewebes und der elastischen Fasern gefärbt. Ferner wurde zur Darstellung von Tuberkelbazillen nach Ziehl gefärbt.

Die von Herrn Prof. Dr. G. Arndt vorgenommene histologische Untersuchung, für deren Mitteilung ich ihm meinen Dank hiermit ausspreche, ergab nun statt des Lichen ruber planus charakteristischen Befundes das typische Bild der Folliklis, des papulo-nekrotischen Tuberkulids (Taf. XIV). Den klinisch beobachteten Papeln entsprachen knotenförmige Infiltrate mit zentraler Nekrose. Tuberkelbazillen waren in den Schnitten nicht nachweisbar, auch fehlten Riesenzellen. Die vom Herrn Präparator Vierling nach einem van Gieson-Präparate angefertigte Zeichnung läßt deutlich die Topographie der Infiltrate und der Nekrose erkennen.

Das wesentliche unserer Beobachtungen und Erhebungen läßt sich nun folgendermassen zusammenfassen: Infolge einer Reizung mittelst eine Elektrode trat bei einer dem Anscheine nach gesunden Frau eine umschriebene Affektion auf, die dem



klinischen Aspekte nach als Lichen ruber planus anzusprechen war, mit Hilfe der histologischen Untersuchung aber als papulo-nekrotisches Tuberkulid erkannt wurde.

Ganz analoge Fälle scheinen noch nicht mitgeteilt zu sein, wohl aber finden sich in der französischen Literatur zwei Beobachtungen die teilweise mit der unseren übereinstimmen.

Bosellini[1]) sah bei einer tuberkulösen 37jährigen Frau auf dem Dorsum der Hände und den angrenzenden Teilen der Vorderarme eine seit 5—6 Jahren jedes Frühjahr rezidivierende nichtjuckende, überhaupt keinerlei subjektive Beschwerden auslösende monomorphe Dermatose, die einem Lichen ruber planus glich, nach 3—4 Wochen ohne Atrophie und ohne Pigment- oder Narbenbildung zur Ausheilung kam. Histologisch konnten Tuberkelbazillen nachgewiesen werden, die Inokulation auf Meerschweinchen blieb erfolglos.

Vignolo Lutati[2]) beobachtete bei einer 25jährigen tuberkulösen Frau eine Dermatose, die ebenfalls, genau wie im Falle von Bosellini, ihren Sitz auf dem Handrücken und dem Vorderarm hatte, von Efflorescenzen gebildet wurde, die den Lichen ruber planus-Knötchen glichen, keine subjektiven Beschwerden verursachten, ohne Atrophie und Pigmentation abheilten. Die einzelne Effloreszenz gelangte in 4—6 Wochen zur Abheilung, die Dermatose selbst aber wurde durch den fortwährenden Nachschub neuer Knötchen bis zum Tode der Patientin, der nach 4 Monaten erfolgte, unterhalten, Histologisch konnten auch in diesem Falle Tuberkelbazillen nachgewiesen werden. Die Meerschweinchen wurden durch die Inokulation nicht infiziert.

Die zwei kurz referierten Fälle hatten mit unserer eigenen Beobachtung gemein, daß Tuberkulide unter dem klinischen Bilde des Lichen ruber planus auftraten. In beiden Fällen handelte es sich im Gegensatz zu unserem Falle um Personen mit manifester Tuberkulose, während in unserem Falle Tuberkulose nicht nachweisbar war, also höchstens von einer latenten Tuberkulose die Rede sein kann. Das Auftreten eines papulo-nekrotischen Tuberkulids in Form einer lichenoiden Eruption im Anschluß an Reizung scheint bisher nicht beobachtet zu sein.

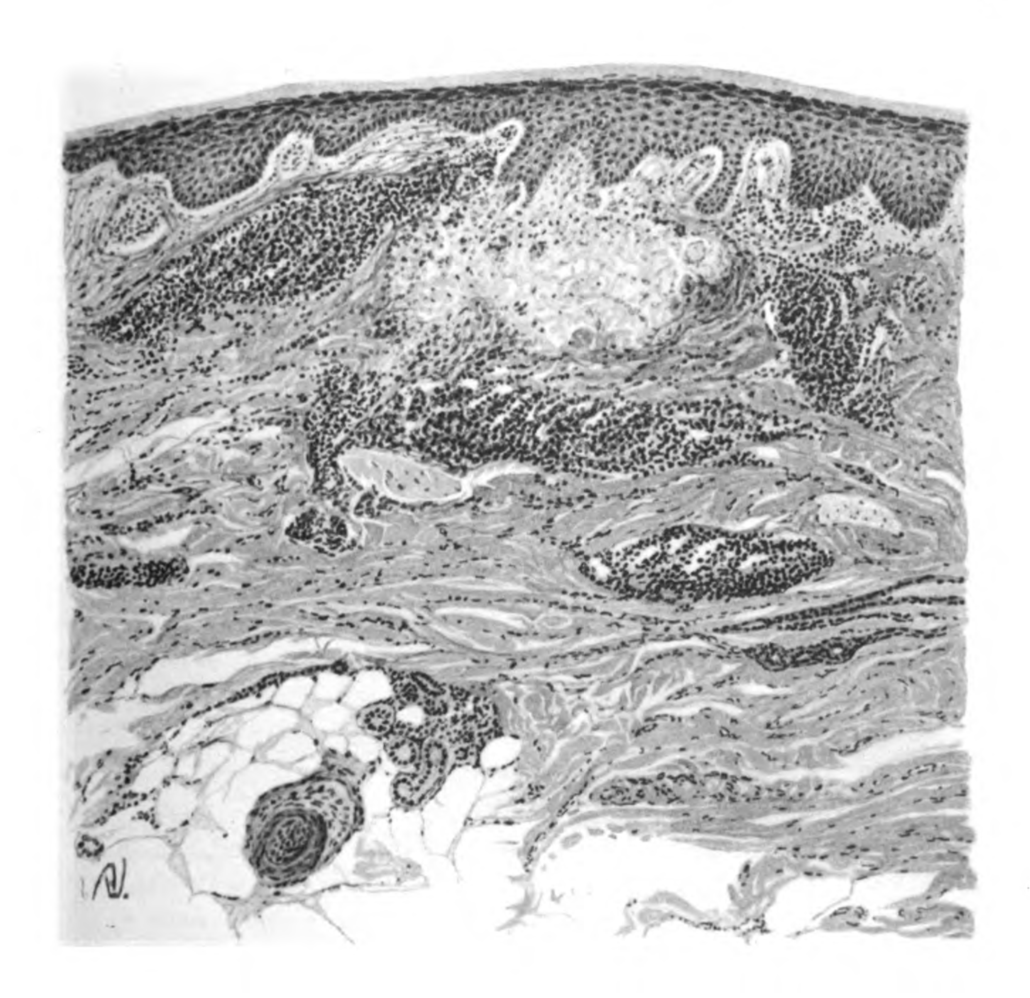
Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIV ist dem Texte zu entnehmen.

Eingelaufen am 30. Januar 1914.

[1]) Bosellini. Un cas de tuberculides lichenoides a type de Lichen de Wilson. Annal. de Dermat. et de Syph. Nr. 2. Février 1912, p. 65. Tome III.

[2]) Vignolo Lutati. A propos des Tuberculides lichenoides a Type de Lichen de Wilson. Annnal. de Dermat. et de Syph. Nr. 4. 1913, p. 200. Tome IV.





Kaufmann-Wolf: Folliklis unter dem Bilde des Lichen planus.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



Über die Veränderungen des Epithels bei der Entzündung und die Beziehung dieser Veränderungen zum bösartigen Epitheliom.

Von **J. E. R. Mc. Donagh,** F. R. C. S. (London).

(Hiezu Taf. XV u. XVI.)

Einleitung.

Zweck dieser Arbeit ist die Beschreibung des chemischen Verhaltens der sogenannten Krebsparasiten, der Nachweis, daß diese Gebilde weder Parasiten, noch Zelldegenerationen sind, die Erörterung der Rolle welche das Epithel bei der Entzündung spielt und der Hinweis auf die möglichen Beziehungen, welche zwischen dem gutartigen und bösartigen Epitheliom existieren. Die Bilder von Zellen, welche als Krebsparasiten beschrieben wurden, sind noch in aller Erinnerung und ebenso das rasche Tempo, in welchem die verschiedenen „Erreger" wieder zu Grabe getragen wurden. Nach einstiger lebhafter Tätigkeit auf diesem Gebiete herrscht Ruhe, die nur durch Unnas Arbeit „Über Pseudoparasiten der Karzinome" (1) vorübergehend unterbrochen wurde.

Lange Zeit schien es gebräuchlich, jede morphologisch von der gewöhnlichen Form abweichende Zelle als Degenerationsform anzusehen. Bei jeder Zelldegeneration entstehen aus dem Protoplasma und dem Kern die gleichen Produkte, wie sie z. B. nach peptischer oder pankreatischer Verdauung der Zellen entstehen würden. Die entstehenden Produkte sind chemische Stoffe, die in den Zellen selbst auf mikrochemischem Wege nachgewiesen werden können. Bei Besprechung der Endprodukte der Verdauung gebrauchen wir niemals die Bezeichnung „hyalin" oder „kolloid", weshalb benötigen wir sie bei Besprechung der Zelldegeneration? Hyalin und kolloid besagen in



der Zellchemie gar nichts und je früher wir diese Beziehungen fallen lassen, desto eher vereinfachen wir die Begriffe der Histologie.

Der Begriff Hyalin wurde zuerst von Recklinghausen aufgestellt und seither in weitem Ausmaß von Unna (1) gebraucht, der dem Hyalin folgende charakteristischen Eigenschaften zuschreibt:

1. Es ist eine homogene, stark lichtbrechende Substanz, welche sich vom Fibrin dadurch unterscheidet, daß sie bei der Verdauung nicht in Fasern aufgelöst wird.

2. Es ist in Säuren und Alkalien nicht löslich, quillt aber unter dem Einflusse der Letzteren auf.

3. Es unterscheidet sich von dem Protoplasma der Zellen, von denen es abstammt, durch seinen scharfen Kontour.

4. Es stammt von dem Granoplasma der Zellen, speziell von den Plasmazellen, in welchen es in Form kleiner Kugeln oder Bröckel von regelmäßiger oder unregelmäßiger Gestalt, mit mehr Neigung zu sauren als zu basischen Farbstoffen auftritt.

5. Es hat keine Beziehung zum Spongioplasma der Zellen, noch solche zum Zellkern.

Diese fünf Charakteristika sind gut anwendbar auf die sogenannten hyalinen Massen der Plasmazellen, auf die Molluskumkörperchen und auf einen Teil des Stratum corneum.

Die hyalinen Massen der Plasmazellen entstehen durch ein Ausfallen des Proteins des Protoplasmas und sind charakterisiert durch ihre Vorliebe für saure Farbstoffe, durch ihre Säure- und Alkalifestigkeit und durch ihr starkes Reduktionsvermögen, das sich bei der Färbung mit Berlinerblau und nachfolgendem Behandeln mit gelbem Blutlaugensalz kundgibt. Zwischen den hyalinen Massen finden sich oft Inseln, welche zweifellos dem Spongioplasma von Unna entsprechen. Diese Stellen zeigen kein Reduktionsvermögen, sind basisch färbbar und geben die Reaktion des Globulins. Das Reduktionsvermögen der hyalinen Massen von Unna ist, wie ich in meiner gemeinsam mit Mackenzie Wallis publizierten Arbeit: „The chemistry of the leucocytozoon syphilidis and of the host's protecting cells" (2) nachgewiesen habe, durch Tyrosin oder Tryptophan bedingt, und die dasselbe enthaltenden Zellen wurden deshalb von uns als Aminoplasmazellen bezeichnet. Bei Vitalfärbung mit Boraxmethylenblau erscheinen die Amino-



plasmazellen nicht in Brocken zerfallen, wie im fixierten Präparat und färben sich infolge ihres Reduktionsvermögens intensiv mit der roten Komponente der Mischung.

Innerhalb der Zellen finden sich Bröckeln oder feine Fasern, die sich intensiv mit der violetten Komponente färben. Dieselben haben keinerlei Beziehung zum Kern, der bald vorhanden ist, bald fehlt. Der Teil der Zelle, der sich mit Methyl violett färbt, ist analog und identisch mit Gebilden, die sich im Protoplasma der Lymphozyten und in gewissen roten Blutkörperchen finden. Auch das Kernkörperchen färbt sich „in vivo" auf gleiche Weise.

In roten Blutkörperchen, besonders in Fällen von schwerer Anämie, oder bei Tieren nach starken Blutverlusten sind oft zwischen den dunkelblauen Massen mit Methylenblau rot gefärbte Stellen zu sehen; mit anderen Worten, diese Massen besitzen ein Reduktionsvermögen. Es gibt aber auch andere Substanzen außer Tyrosin und Tryptophan, welche ein starkes Reduktionsvermögen besitzen, in erster Linie die Fettsäuren. Fettsäuren existieren in der Zelle in komplexen Verbindungen mit Lezithin und Globulin, und je weniger gesättigt sie sind, desto größer ist ihr Reduktionsvermögen. Aus dem Umstande, daß gewisse rote Blutkörperchen sich mit Methylen rot färben, und daher den Aminoplasmazellen ähnlich sind, muß man nicht schließen, daß diese beiden Substanzen identisch sind, sie verhalten sich vielmehr in vieler Beziehung diamentral entgegengesetzt.

Der oberste Baustein in der Zellsynthese ist die Lipoidglobulinmischung. Der nächstuntere Baustein enthält gleichfalls noch Globulin, aber weniger Lipoid und in einem noch tiefer gelegenen existiert das Globulin allein.

Jener Teil der Aminoplasmazelle, der sich bei Vitalfärbung mit Methylenblau violett färbt, färbt sich im fixierten Präparat besser mit Pyronin, als mit Eosin, Safranin oder Säurefuchsin und ist daher leicht zu unterscheiden von dem übrigen Zellrest, der sich besser mit sauern, als mit basischen Stoffen färbt. Die Substanz der Aminoplasmazellen findet sich auch in dem Aufbau des Granoplasmas der Zellen und zwar im Spongioplasma. Meine eigene Ansicht geht dahin, daß das



feine pyroninophile Protoplasma der Plasmazellen eine kolloidale Membran darstellt, welche aus einer komplexen Verbindung von Globulin und Lipoid besteht, während der von der Membran eingehüllte Teil des Zellprotoplasmas eine Albuminsubstanz ist. Bei der großen Schwierigkeit festzustellen, wann die Lipoidumhüllung infolge der verwendeten Reagentien zum Schwinden gebracht wurde, ist es unmöglich, auf mikrochemischem Wege die Natur der vom Lipoid umgebenen Substanz zu bestimmen, und in dieser Unmöglichkeit liegt ohne Zweifel die Ursache für die große Zahl verschiedener Albumosearten, welche Unna (3) beschreibt.

Ich persönlich glaube nicht an die Existenz von Albumosen in einer funktionierenden Zelle, sondern halte dieselben für Proteinsubstanzen, unter welchen Albumin, Globulin und Globulin-Lipoid unterschieden werden können; auch die Glykoproteine und Galaktoside müssen hier einbezogen werden, doch kommen sie für das zur Diskussion stehende Thema nicht in Betracht. Bei der Degeneration oder bei der Analyse durchlaufen die Proteine zeitweise das Stadium der Aminosäuren; dieses Stadium wird vom Albumin rascher erreicht, als vom Globulin und vom Globulin rascher als vom Globulin-Lipoid, so daß man nie mit Sicherheit sagen kann, ob man es mit einer reinen Substanz zu tun hat. Ich kann mir durchaus nicht vorstellen, daß die sogenannte Hyalinsubstanz der Plasmazellen ausschließlich aus Aminosäuren besteht. Sicher finden sich auch andere Produkte des Proteinaufbaues in ihnen, und da Tyrosin in den Zellen leicht nachweisbar ist, werden dieselben wohl besser als Aminoplasmazellen, denn als hyaline Plasmazellen bezeichnet. Die Vorstelluug, daß das pyroninophile Protoplasma der Plasmazellen zu den Lipoidsubstanzen gehört, erscheint durch meine Untersuchungen über das pyroninophile Protein des Leukozytozoon der Syphilis vollkommen gerechtfertigt und wird auch durch die allbekannte Tatsache bestätigt, daß der Nukleoprotein enthaltende Nukleolus gleichfalls große Affinität zum Pyronin zeigt.

Das Nukleoprotein oder Nuklein besteht aus Nukleinsäure und Proteinen, welche den Namen Histone und Protamine erhalten haben; zweifellos sind diese beiden Substanzen iden-

tisch und vom Albumin nicht zu unterscheiden. So finden wir also im Kern dieselben Verhältnisse, wie wir sie im Zellprotoplasma beschrieben haben: Eine pyroninophile reduzierende Substanz in Form einer Lipoidhülle, deren Protein einesteils eine Globulin-Albumin-, andernteils eine Nukleinsäure-Albumin-Verbindung enthält. Diese Globulin-Lipoidkomplexe sind nicht identisch, doch lassen sie ihre spezifischen Formen besser auf physikalisch-chemischem, als auf mikrochemischem Wege nachweisen. Eine eingehende Diskussinn über dieses sehr interessante Thema geht aber über den Zweck dieses Artikels hinaus und der einzige Punkt, auf welchen ich die Aufmerksamkeit lenken möchte, ist der, daß, wenn auch alle Globulinkomplexe sich mit sauren und basischen Stoffen färben, der Grad der Azidophilie oder Basiphilie doch ein recht verschiedener ist.

Wenn wir nun wieder zu der von Unna (1) als hyaline Degeneration der Karzinomepithelien bezeichneten Veränderungen zurückkehren, so müssen wir zunächst feststellen, daß dieselbe keineswegs auf Karzinomepithel beschränkt ist, daß sie vielmehr in klarster Weise auch z. B. beim Molluscum contagiosum demonstriert werden kann. Das Hyalin der Epithelzellen ähnelt dem der Plasmazellen, d. h. es ist säure- und alkalibeständig, gibt die Berlinerblaureaktion und zieht saure Farbstoffe basischen vor; dieses Degenerationsprodukt muß aber streng getrennt werden von anderen hyalinen Körperchen, welche Unna als gleichfalls beim Karzinom vorkommend beschrieben hat: den Russellschen und Plimmerschen Körperchen. Diese sind zwar auch azidophil, doch nicht in so hohem Maße; außerdem sind sie nicht säure- und alkalibeständig und geben auch nicht die Berlinerblaureaktion. Die Nichtbeachtung dieser wichtigen Unterschiede hat zu der irrigen Ansicht geführt, daß die Russelschen und Plimmerschen Körperchen Zelldegenerationen und identisch mit jener Form von Degeneration sind, welche in den Epithelzellen z. B. des Molluscum contagiosum und in Plasmazellen bei chronischer Entzündung, speziell nach meinen Untersuchungen bei Rhinosklerom und Ulcus molle serpiginosum, sich findet.

Ein anderer wichtigerer Unterschied liegt in der Tat-

sache, daß sich bei hyaliner Degenerration sehr oft Kristallformen finden, was bei Russelschen und Plimmerschen Körperchen nie der Fall ist. Die Kristalle können sich in Scheiben oder in Form rechtwinkliger Prismen finden und sind wahrscheinlich Polypetide, da sie keine Aminosäurereaktion geben und auch die Zellen nicht so degeneriert sind, wie die Aminozellen. Hierauf wollen wir noch im zweiten Teil unserer Arbeit zurückkommen. In den Arbeiten über die Ursache des Krebses finden wir zwei Schulen vertreten: Die eine hält die beschriebenen Körperchen für Protozoen, die andere für Zelldegenerationen. Zur ersteren gehören Plimmer, Russell u. a.; zur letzteren Unna, Apolant u. a.

Unna sagt: „Färbt sich der Kern eines solchen Gebildes wie Chromatin und ist dabei punktförmig, so kann er einem Protozoon angehören; färbt er sich wie Nukleolin, so hat er, auch wenn er nur punktförmig ist, mit einem Protozoon nichts zu tun, da bei Protozoen überhaupt keine Kernkörperchensubstanz vorkommt“ (1).

Diese von Unna angenommene Differenz existiert nicht und so müssen auch alle von ihm aus dieser Beobachtung gezogenen Schlüsse als nicht zwingend angesehen werden. Ich habe schon einmal mich mit der Mikrochemie des Kernkörperchens beschäftigt (2) und wir wollen jetzt ein wenig bei dessen Funktion verweilen.

Der Nukleolus besteht aus einem Lipoid-Globulinkomplex in Form einer kolloidalen Membran, welche Nuklein einschließt. Der Nukleolus tritt am meisten in den Vordergrund bei der Teilung der Zelle, leitet den Teilungsprozeß ein und ist in jeder Hinsicht von größter Bedeutung für denselben. Das Nuklein speichert sich in den Chromosomen auf und durch einen Prozeß, der zu wohl bekannt ist, als daß er hier noch beschrieben werden müßte, entstehen die beiden Kerne. Es ist nicht immer leicht dem Schicksal der Lipoid-Globulinfraktion zu folgen, doch sieht man an beiden Polen der Chromosomen einen glänzenden pyroninophilen Fleck, der vielleicht der Nokleolus des neu gebildeten Kerns wird, wenn er auch seine zentrale Lage erst später annimmt. Dieser Lipoid-Globulinkomplex scheint das vitale Zentrum der Zellen zu sein und

steht im Vordergrund bei mitotischer und zuweilen auch bei amitotischer Teilung; er ist natürlich besonders ausgebildet in Krebszellen, wo die Zellteilung gegenüber der Norm bedeutend gesteigert ist.

Bei der Teilung des Nukleins der Protozoen bleiben die Teile innerhalb der Zelle selbst, sodaß dieselbe oft ganz mit solchen Teilungsprodukten angefüllt erscheint, wie dies z. B. bei dem Übergang der Zygote zur Sporozyste des Leukozytozoon der Syphilis der Fall ist (4). Man muß annehmen, daß die Zelle sehr reich ist an Lipoid-Globulin, welches aber nicht nur an den Kern gebunden ist.

In einem Artikel über die Chemie des Leukozytozoon der Syphilis (2) konnte ich zeigen, daß die Umhüllung des Parasiten chemisch aus Lezithin-Globulin besteht, daß diese Umhüllung Nuklein enthält und am stärksten in der Gegend des Kernhofes ist. Diese Umhüllung spielt die Rolle des Kernkörperchens und wird im Laufe der Teilung aufgebraucht. Dies ist auch der Grund, weshalb die Sporozoiten keine so starke Affinität zu Pyronin zeigen, wie die Zygoten. Durch die Tatsache, daß der Sporozoit nur wenig oder gar kein Lezithin-Globulin enthält, ist er gezwungen für seine weitere Entwicklung Zellen aufzusuchen, in denen er die Möglichkeit hat, aus dem Protein des Protoplasmas die Lezithin-Globulinkomponente aufzubauen. Daß die männlichen Gameten reicher an Lezithin-Globulin sind als die weiblichen, konnte ich dadurch beweisen, daß das Reduktionsvermögen der weiblichen Zelle nach Eintritt der männlichen größer wird (2). Das Reduktionsvermögen ist bedingt durch das Fettsäureradikal des Lezithin-Globulinkomplexes und so kann, da die Zygote reicher an Lezithin-Globulin ist als der weibliche Gametozyt, die Teilung und Unterteilung bis zur Bildung der Sporen glatt verlaufen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß der große Gehalt an Lezithin-Globulin beim männlichen Gameten dem Umstande zu danken ist, daß der männliche Gametozyt sich im Gegensatz zum weiblichen intrazellulär entwickelt.

Aus dem bisher Gesagten ist zu entnehmen, daß eine chemische Analogie zwischen der Krebszelle und einem Protozoon insoferne besteht, als sie beide reich an Lipoid-Globulin



sind. Bevor wir aber zur Beschreibung der so oft als Krebsparasiten bezeichneten Gebilde übergehen, möchte ich die Aufmerksamkeit auf die wichtige klinische Tatsache lenken, daß sich Globulin im Harn sowohl bei Syphilis, wie bei Krebskranken findet.

Beschreibung der sogenannten Krebsparasiten.

Bisher wurden diese Gebilde als in die Zelle eingedrungene Protozoen, oder als Kerndegenerationen angesehen. Sie sind keines von beiden und bei Betrachtung der beigegebenen Abbildungen läßt sich die Entstehung der Körperchen sehr gut verfolgen. Sie entwickeln sich aus den Kernkörperchen. In Fig. 1*A* (Pyronin-Methylgrünfärbung) sehen wir ein Kernkörperchen den Kern einer Epithelzelle verlassen. ***B*** zeigt das Kernkörperchen schon außerhalb der Zelle; *C* zeigt ein in Pigment umgewandeltes Kernkörperchen. Hierauf wollen wir später noch zurückkommen. Besondere Aufmerksamkeit erweckt der links gelegene Kern, der sich geteilt hat in der Art, daß die eine Hälfte ein Kernkörperchen enthält, die andere Hälfte das Kernkörperchen ausgestoßen hat und dieses ausgestoßene Kernkörperchen pigmentiert erscheint.

Das ausgestoßene Kernkörperchen besteht aus einer Lezithin-Globulinhülle, welche etwas Nuklein enthält. Das Kernkörperchen wächst und so entsteht eine Zelle, welche Protoplasma und einen Kern enthält (Fig. 3). Die Ähnlichkeit dieser Zelle mit einem weiblichen Gametozyt ist eine sehr große und bezieht sich auch auf die chemische Reaktion, insofern der Kern der Zelle eine Lipoid-Globulinstruktur zeigt, welche infolge ihres Reduktionsvermögens den Kern hindert, sich mit Methylgrün zu färben. Fig. 4 und 5 stellen zwei pseudoparasitische Zellen dar, in welchen die Lipoid-Globulinhülle geschwunden ist, so daß der Kern auf gewöhnlichem Wege färbbar ist. Der Kern des Pseudoparasiten unterscheidet sich vom Protozoenkern durch die Fähigkeit mitotischer Teilung, ähnelt ihm aber andererseits wieder insofern, als auch amitotische Teilung und Knospung vorkommt. Fig. 6 und 7 zeigen eine mitotische Teilung, 8 und 9 eine amitotische und besonders bei Fig. 9 ist die Ähnlichkeit mit Sporozysten eine



sehr große. Fig. 8 und 10 geben Präparate wieder, welche speziell mit Borsäure behandelt wurden, wodurch das Albumin der Zellen aufgelöst wird, während das Lipoid-Globulin unverändert bleibt. In Fig. 8 ist das Protoplasma der Zelle geschwunden, der Kern in zwei Teile geteilt und färbt sich durch die ihn bedeckende Lipoid-Globulinhülle nicht mit Methylgrün. Zwischen den beiden Teilen des Kerns ist auch noch etwas von dem Proteinkomplex nachweisbar. In Fig. 10 ist der Kern nicht mehr eingehüllt, aber an zwei Stellen der Zelle ist noch Lipoid-Globulin nachweisbar.

Die ungleiche Verteilung des Lezithin-Globulins unterscheidet diese Zellen vom Protozoen. Außerdem erscheint das Lezithin-Globulin weder in solcher Menge, noch auch infolge seines geringen Gehaltes an Fettsäuren so widerstandsfähig gegen Reagentien, wie z. B. bei dem Leukozytozoon der Syphilis.

Das Kernkörperchen, aus welchem sich der Pseudoparasit entwickelt, muß nicht notwendiger Weise aus der Zelle ausgestoßen werden. Es kann sich in dem Protoplasma der Epithelzelle (Fig. 11) oder im Kern (Fig. 12) oder in einem Teil des Kernes (Fig. 13) entwickeln. Wie groß ist nun die Ähnlichkeit mit Plimmerschen und Russelschen Körperchen! Fig. 2 stellt eine Färbung mit Ehrlichschem Triazid dar und zeigt die große Affinität, welche das Protoplasma (oder besser gesagt, das Lezithin-Globulin) des Pseudoparasiten zum Säurefuchsin hat. Fig. 14 zeigt Pigmentbildung im Protoplasma einer Epithelzelle. Fig. 15 zeigt den Entstehungsprozeß des Pigments in einer pseudoparasitischen Zelle und Fig. 16 ein späteres Stadium dieses Prozesses, der auch in Fig. 1*D* sichtbar ist. Dieses Pigment ist weder Melanin, noch Hämosiderin, da es in Wasserstoffsuperoxyd, Bromwasser, Säuren und Alkalien unlöslich ist. Es gibt die Berlinerblaureaktion und es ist sehr wahrscheinlich, daß es in irgend einer Beziehung zum Tyrosin steht.

Die Bildung von Pigment aus Globulin ist bekannt, aber die chemische Natur dieses Vorganges noch nicht erforscht. Eine Substanz, welche Lezithin-Globulin enthält, ein Harn z. B., kann plötzlich dunkelschwarz werden und das gebildete Pigment



widersteht jeglichen Reagentien, unterscheidet sich also vom Melanin und Hämosiderin. Ich habe aus zwei Gründen die Aufmerksamkeit auf dieses Pigment gelenkt, erstens, weil es vom Globulin stammt, welches, wie meine chemischen Untersuchungen ergeben, auch die Pseudoparasiten aufbaut, zweitens, weil sich dieses Pigment nur selten bei Epitheliomen findet.

So sehen wir, wie groß die Ähnlichkeit dieser Pseudoparasiten des Krebs mit Protozoen ist, und daß der größte und wichtigste Unterschied nur in der Natur und Verteilung des Lipoid-Globulins liegt, insoferne dieses in den Krebszellen weniger organisiert ist, eine größere Affinität zu sauren Farbstoffen zeigt und kein so starkes Reduktionsvermögen hat. Alle diese Differenzen hängen von der Quantität und Qualität der Fettsäuren ab und auch von deren Sättigungsgrad.

Aus dem Gesagten geht hervor, inwieferne sich der Krebs von einer Infektion, z. B. Syphilis, unterscheidet. Die Krebszelle enthält weniger Lezithin-Globulin; ist dieses aus der Zelle ausgetreten, so kann das zurückgebliebene Nuklein nicht wieder in eine neue Zelle eintreten, und einen neuen Entwicklungszyklus beginnen. Alle Übergänge von einfacher Kernteilung bis zur Bildung von pseudoparasitischen Körperchen finden sich beim Karzinom und Sarkom und das Studium des Kernkörperchens in einem zweifelhaften Fall ist von viel größerem Wert, als die Bestimmung, ob die Geschwulst infiltrierend wächst, oder nicht.

Alle Fälle variieren in dem Grade der Veränderung des Kernkörperchens; dasselbe kann so regelmäßig sein, wie es auf den beigegebenen Tafeln ersichtlich ist, oder so unregelmäßig, daß seine Beschreibung unmöglich ist. Der Grund, weshalb ich mich gerade mit diesen einfachen Formen beschäftigt habe, ist einesteils der Umstand, daß die Behauptung aufgestellt wurde, die von mir im Entwicklungszyklus des Syphiliserregers beschriebenen Formen wären identisch mit den von Plimmer und Russel beim Krebs beschriebenen Gebilden, andernteils wünschte ich zu zeigen, wie wertvoll die Befunde Plimmers und Russels sind und wie falsch es war, diese Körperchen als Kerndegenerationen anzusehen, ohne sich eingehender mit ihnen zu beschäftigen.



Die Grenzen zwischen benignen und malignen Tumoren sind keine scharfen und es ist absolut unmöglich zu sagen, wo die Gutartigkeit aufhört und die Bösartigkeit beginnt. Auf diese Verhältnisse will ich im zweiten Teil meiner Arbeit eingehen, wo auch die Rolle der Lymphozyten bei der chronischen Entzündung und ihre Beziehung zum Sarkom näher erörtert werden sollen. Meiner Ansicht nach gibt es keine einheitliche und spezifische Ursache für den Krebs, sondern die Entzündung, welche vorangeht, und der Krebs, welcher folgt, sind zwei Glieder einer Kette, welche eine Folge von Veränderungen in dem Schutzmechanismus des Körpers darstellt.

Bei der Entzündung in der Haut spielt das Epithel eine wichtige Rolle, man denke nur an die Akanthosis bei Warzen, welche nicht selten maligen werden. Eine Hypertrophie des Stratum Malpighi ist die Regel bei vielen syphilitischen und tuberkulösen Affektionen der Haut und in zahlreichen Fällen entwickelt sich ein malignes Epitheliom auf Basis eines Lupus vulgaris oder Gummas. Ich selbst sah eine primäre syphilitische Läsion von einem malignen Epitheliom gefolgt. Das Epithel nimmt aber auch teil an der durch Sonnenstrahlen und X-Strahlen verursachten Entzündung, der so häufig maligne Epitheliome folgen; ich brauche hier nur an das Xeroderma pigmentosum zu erinnern.

Trotzdem bilden Entzündung und Krebs nicht ein Ganzes und wir können nur sagen, daß der Krebs dann entsteht, wenn die Zellen unter irgend einem Einfluß mehr von jener Substanz bilden, welche ihrer Natur nach sich als Lipoid-Globulin darstellt.

Welches sind nun die Ursachen für die Entzündung, welche später von Krebs gefolgt wird? Einige Autoren nehmen Bakterien, Gifte usw. an, andere die verschiedenartigsten Fermente und es ist sehr wahrscheinlich, daß diese letztere Ansicht die richtige ist.

Die Entzündungszellen, z. B. die Plasmazellen, sind sehr reich an Sauerstoff und das legt die Ansicht nahe, daß die die Entzündung verursachenden Faktoren durch Oxydation der Fermente zerstört werden. Man müßte nun annehmen, daß die Krebszelle, welche zuweilen die Endphase einer Entzündungszelle darstellt, weniger Sauerstoff enthält. Das ist auch der Fall. Bei Färbung der Epithelzellen eines malignen Epithelioms in frischem Zustand mit Rongalitweiß erscheinen dieselben in viel geringerem Grade gefärbt, als z. B. in einem Kondylom. Rongalitweiß ist nun ein rein chemisches Färbemittel für Sauerstoff und so der Beweis erbracht, daß sich in malignen Zellen weniger Sauerstoff findet.

Die Krebszelle stellt also einen Höhepunkt in der Ent-



wicklung der Entzündungszelle dar, aber auch sie braucht Sauerstoff, und dieses Sauerstoffbedürfnis stellt sie auf eine Stufe mit Parasiten, gegen welche sich der Wirt wehren muß und so gezwungen ist, Schutzzellen zu schaffen, gegen seine eigenen Zellen, welche seine Feinde geworden sind. Diese Schutzzellen unterscheiden sich in keiner Weise, weder morphologisch noch chemisch von den Entzündungszellen bei den durch verschiedene Ursachen hervorgerufenen Entzündungen. Beiden ist der reiche Gehalt des Protoplasmas an Sauerstoff gemeinsam. Dieser Sauerstoff hat die Aufgabe eines Fermentes und muß spezifisch sein, d. h. beim Krebs auf die Oxydation von Krebszellen eingestellt. Fermente haben die Fähigkeit ihre Wirkung zu beschleunigen und ihr Aktionsvermögen wird um so größer, je größer das Gebiet ihrer Einwirkung ist. Um nun das Maximum ihrer Wirkung zu erreichen, müßte man annehmen, daß das Protoplasma der Entzündungszellen eher möglichst verteilt, als in einer Masse angehäuft zu finden ist. Wenn man nun ein bösartiges Epitheliom nach der Röntgen- oder Radiumbestrahlung untersucht, findet man, daß die erste Veränderung, welche die Plasmazellen trifft, in einem Aufschließen des Protoplasma besteht, mit anderen Worten, die Strahlen haben als Akzelleratoren auf das spezifische oxydierende Ferment gewirkt.

Schlußsätze:

1. Die Pseudoparasiten des bösartigen Epithelioms sind veränderte Kernkörperchen.

2. Die Pseudoparasiten sind weder echte Parasiten, noch Zelldegenerationen.

3. Diese Gebilde können auch bei chronischer Entzündung entstehen und es besteht eine enge Beziehung zwischen Entzündung und malignen Tumoren.

4. Diese Beziehung kann in ihren verschiedenen Phasen, welche sich als Glieder in eine Kette fügen, verfolgt werden.

Literatur.

1. Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. III. 1905. — 2. Biochemical Journal. Vol. VII. Nr. 5. p. 517. 1913. — 3. Biochemie der Haut. Verlag von G. Fischer. 1913. — 4. Mc. Donagh. Dermatologische Wochenschrift. Bd. LVI. p. 413. 1913. — 5. Mackenzie, Wallis und Schölberg. The Quarterly Journal of Medicine. Vol. 3. Nr. 11. 1910, and Vol. 4. Nr. 14. 1911. — 6. Practitioner. Vol. 62. p. 453. 1899. — 7. British Medical Journal. Vol. 2. p. 1297. 1890.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. XV u. XVI ist dem Texte zu entnehmen.

Eingelaufen am 13. Februar 1914.



Fig. 1

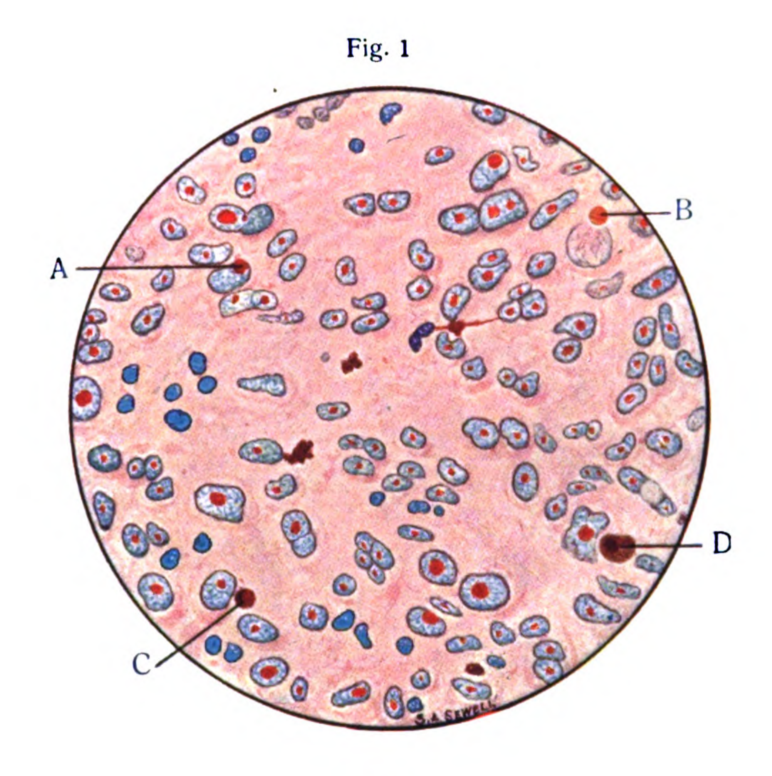
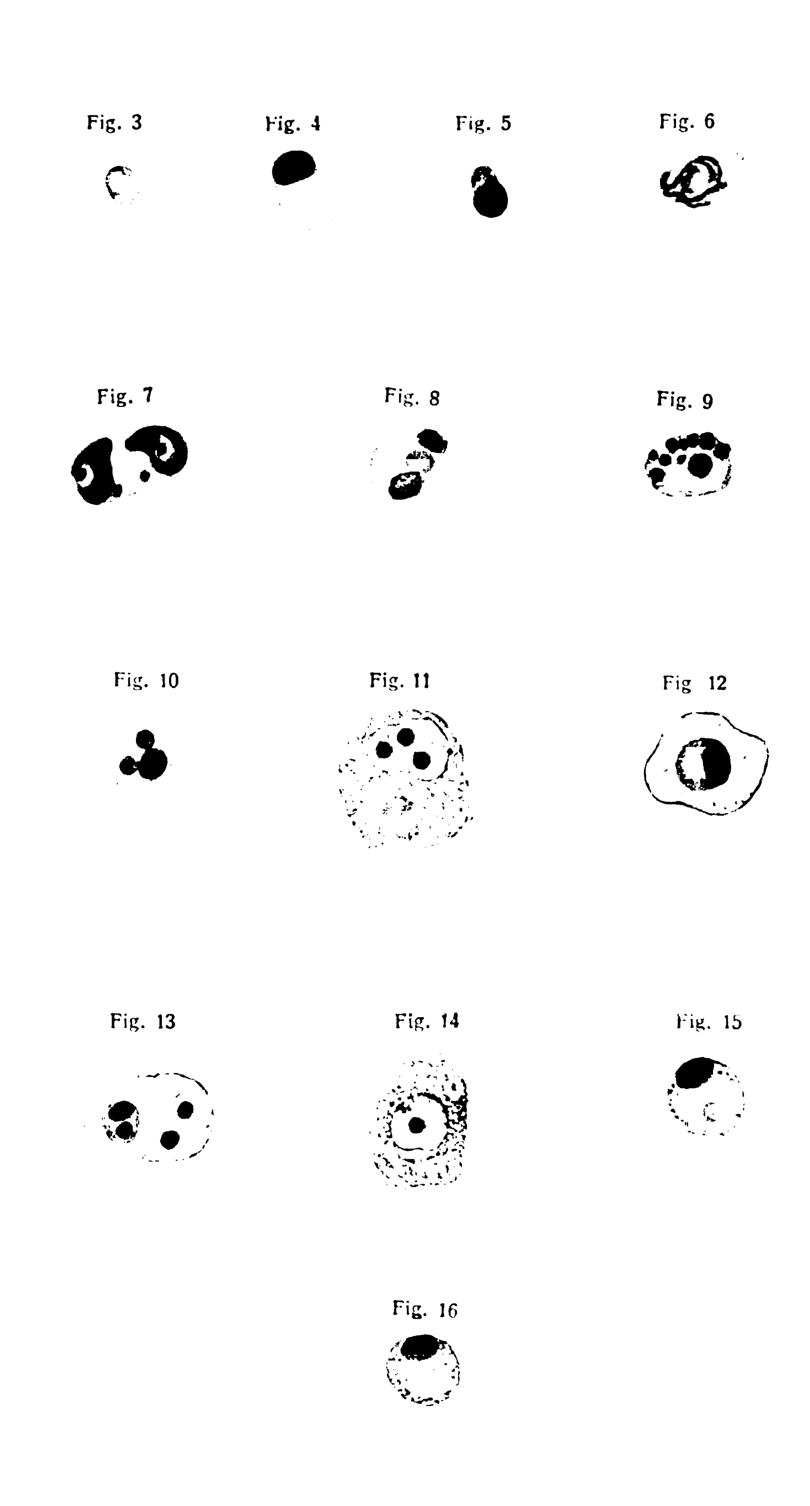


Fig. 2

Donagh, Epithelveränderungen bei Entzündung und Epitheliom.





Donagh, Epithelveränderungen bei Entzündung und Epitheliom.

Aus dem k. k. serotherapeutischen Institute in Wien.
(Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf.)

Beitrag zur Pathogenese der Tuberkulide (Sensibilisierung der Haut durch Bakterienprodukte).

Von Dr. **Siegfried Grosz** und Dr. **Richard Volk,**
Privatdozenten für Dermatologie und Syphilidologie an der Wiener Universität.

Die ursprünglich von Darier (1896) aufgestellte Gruppe der „tuberculides cutanées" umfaßte jene Krankheitsformen der Haut, „welche als besonderes Merkmal das Vorkommen bei Tuberkulösen darbieten" und im Gegensatze zum Lupus vulgaris nicht auf dem Umsichgreifen von Tuberkelbazillen in der befallenen Haut, sondern auf Zufuhr von Toxinen aus entfernten tuberkulösen Herden (Hallopeau's toxituberculides) beruhen sollten. Gewisse histologische Charaktere und die Unmöglichkeit des Bazillennachweises dienten als weitere Stützen für diese Annahme. Überdies ließen das schubweise Auftreten, die vorwiegend symmetrische Anordnung der Einzeleffloreszenzen, endlich ihre Vergänglichkeit eine Abtrennung dieser Toxituberkulide von den bazillären Hauttuberkulosen gerechtfertigt erscheinen.

Diese Anschauung der französischen Schule blieb nicht unwidersprochen. So hat Jadassohn die Tuberkulide als „bazilläre Tuberkulosen und zwar fast immer hämatogene Tuberkulosen mit abgeschwächtem bis selbst totem bakteriellen Materiale" angesprochen. Auch Haury nimmt an, daß die Tuberkulide durch bakterielle Embolien entstehen; die vielleicht im Kampfe mit den Schutzstoffen des Organismus unterlegenen toten oder abgeschwächten Bazillen vermögen auf der Haut noch eine vorübergehende lokale Reaktion und sogar kleine nekrotische Herde zu erzeugen.

Tatsächlich konnten durch spätere Untersuchungen bei nahezu allen Formen der Tuberkulide Beweise für die patho-



genetische Bedeutung der Tuberkelbazillen erbracht werden, entweder durch den Nachweis des Bazillus selbst (im Schnitte oder mit der Antiforminmethode) oder durch das Tierexperiment, so daß schließlich auch Darier die ätiologische Bedeutung der lebenden Tuberkelbazillen für die Entstehung der Tuberkulide zugeben mußte; nur „sterben sie früher oder später ab, wodurch sich die spontane Heilung und Nichtverimpfbarkeit der Läsionen erklärt".

Die Mitteilungen, welche die Übertragbarkeit der Tuberkulide auf Tiere zum Gegenstande haben, sind, wie hier bemerkt werden soll, nicht gleich zu werten. Eine ausführliche Kritik derselben gehört nicht in den Rahmen dieser Arbeit, es sei nur darauf verwiesen, daß es von mancher Seite für die Diagnose der Impftuberkulose als genügend erachtet wurde, wenn Knötchen im Peritoneum resp. in den Organen nach einer bestimmten Inkubationszeit aufgetreten waren. Nach unseren derzeitigen Erfahrungen über die Pseudotuberkulose beim Tier kann aber nicht einmal der tuberkuloide Aufbau des Impftuberkels im histologischen Bilde diesbezüglich als ausreichend erscheinen, wir fordern vielmehr den einwandsfreien Nachweis des Bazillus.

Vielumstritten ist auch derzeit noch die Zugehörigkeit des Lupus erythematodes discoides zur Gruppe der Tuberkulide. Der positive Bazillenbefund von Arndt bei Lupus erythematodes acutus kann zur Entscheidung der divergenten Anschauungen nicht ohneweiters herangezogen werden, denn zwischen Lupus erythematodes acutus und Lupus erythematodes discoides bestehen im klinischen Bilde, in den begleitenden Komplikationen der inneren Organe beim L. e. acutus, in der positiven Wassermannreaktion bei eben dieser Erkrankung so tiefgehende Differenzen, daß es nicht angeht, die wichtigen Arndtschen Befunde beim L. e. acutus ohneweiters für die Ätiologie des L. e. discoides zu verwerten.

Gleichwohl war bei unseren klinischen Betrachtungen der Eindruck überwiegend, daß der Lupus eryth. discoides in gewissen Fällen mit der Tuberkulose in Zusammenhang zu bringen sei. Unsere weiteren Überlegungen knüpfen an an die wohlbekannte typische Lokalisation des L. e. discoides, der



regelmäßig die unbedeckten, peripheren Körperstellen zuerst oder ausschließlich zu befallen pflegt. Die geläufige Vorstellung geht wohl dahin, daß diese Stellen durch ihre trägere Zirkulation, venöse Stauung und dergl. zu Erkrankungen disponierter sind. Anderseits darf wohl darauf verwiesen werden, daß diese Lokalisationen denen der Lichtdermatosen, speziell der Hydroa aestivalis und vacciniformis, entsprechen. Eine Reihe von Autoren hat daher den L. e. discoides als eine Belichtungsdermatose aufzufassen versucht oder wenigstens die andauernde Besonnung als provozierendes oder disponierendes Moment bezeichnet (Hutchinson, Warde, Jackson, Möller, Solger).

Wir gingen bei unseren Versuchen von der Arbeitshypothese aus, daß die Anwesenheit von toxischen Substanzen in der Haut, speziell von Bakterientoxinen oder von lebenden Bakterien, diese für Belichtung, besonders für die Einwirkung ultravioletter Strahlen, zu sensibilisieren vermag.

Unsere Untersuchungen wurden in der Weise durchgeführt, daß wir Meerschweinchen unter verschiedenen Modifikationen Bakterienprodukte, sowie tote und lebende Bakterien einverleibten und diese Tiere dem Lichte der Quarzlampe aussetzten. Bevor wir die Details dieser Versuche mitteilen, soll vorausgeschickt werden, daß bei der Wertung der erhaltenen Resultate berücksichtigt werden mußte, daß auch die zahlreichen Normaltiere, die uns als Kontrollen dienten, oft Veränderungen der belichteten Stelle innerhalb einer gewissen Reaktionsbreite aufwiesen. Die Gründe hiefür sind uns wohl nicht in allen Details bekannt, sind aber z. T. in der Färbung der Tiere, dem Alter, der Ernährungsweise usw. zu suchen. Wir haben uns daher ein Urteil über das jeweilige Versuchsresultat immer erst aus einer größeren Serie von Versuchen gebildet, wobei wir bei den vorbehandelten Tieren nur solche Reaktionen als positiv ansprachen, welche gegenüber den gleicher Art belichteten und auch sonst möglichst gleichartigen Kontrolltieren deutliche Unterschiede aufwiesen. Selbstverständlich wurde auch darauf geachtet, daß die Reaktion auch absolut eine unzweifelhaft positive war.



Bestand die bei Normaltieren auftretende Reaktion auf eine bestimmte Lichtdosis in leichter Rötung und ödematöser Schwellung, die unter oberflächlicher Schuppung rasch abklang, so war die verabfolgte Lichtdosis für den Versuch entsprechend und etwa auftretende Unterschiede zwischen Normaltieren und vorbehandelten Tieren konnten Verwertung finden.

Positive Reaktionen der vorbehandelten Tiere bestanden hingegen in starker Entzündung, Schmerzhaftigkeit der derb infiltrierten Hautpartie, Nekrose; nach Abstoßung der Borke Geschwürsbildung und Ausheilung mit Narbenbildung.

Es sei nochmals betont, daß wir Differenzen der Art, daß die Kontrolltiere ohne jede Reaktion blieben, während vorbehandelte leichte Rötung und Schuppung zeigten, als noch in die normale Reaktionsbreite fallend nicht zu gunsten unserer Schlüsse verwerteten.

Unsere ersten Versuche bezogen sich auf die Frage, ob lösliche Toxine die Hautempfindlichkeit gegen Quarzlicht zu beeinflussen vermögen. Wir injizierten Meerschweinchen eine subletale Dosis von Diphtherietoxin subkutan und gaben den Tieren 4 Tage später 0·001 des Toxins intrakutan. Die Tiere wurden dann teils sofort, teils nach zwei Tagen an der Intrakutanstelle bestrahlt. Wir verweisen bezüglich der weiteren Details dieser Versuche auf das beigegebene Protokoll und resumieren, daß zwischen normalen und Toxintieren irgendwie erhebliche Unterschiede nicht zu konstatieren waren. (Hiezu Protokoll I.)

Eine weitere Versuchsreihe umfaßte Tiere, denen wir an einer Hautstelle ein- oder mehrmals Alttuberkulin injiziert hatten, und welche entweder sofort oder 1—2 Tage nach der Injektion an der Injektionsstelle mit der Quarzlinse bestrahlt wurden. Auch bei diesen Tieren ließen sich gegenüber Kontrolltieren keine Unterschiede erheben.

Wir gingen nun daran, abgetötete Kulturemulsionen verschiedener Bakterien intrakutan zu injizieren und die betreffenden Stellen entweder sofort oder 2—3 Tage später zu belichten, wobei in der Folge die Belichtung mehrmals wiederholt wurde. Zu derartigen Versuchen haben wir B. pyocyaneus, B. proteus u. B. coli in Verwendung genommen.

Während die Versuche mit B. pyocyaneus u. B. proteus



vollständig negativ verliefen, möchten wir den auffälligen Befund bei einem Kolitier hervorheben. Die Normaltiere und drei mit Emulsion von abgetötetem B. coli vorbehandelte Tiere zeigten selbst auf wiederholte Quarzlampenbelichtung keine oder jedenfalls keine stärkere Reaktion. Dagegen konnten wir an einem gleichartig vorbehandelten Tiere (Nr. 884), das derselben Versuchsreihe angehörte und zwei Tage nach der Injektion durch drei Minuten mit Quarzlicht (starke Einstellung) belichtet worden war, eine weit über die Norm hinausgehende Reaktion konstatieren.

Unser besonderes Interesse mußten, wie aus den einleitenden Bemerkungen hervorgeht, jene Versuchsreihen in Anspruch nehmen, welche sich mit dem Tuberkelbazillus beschäftigten. In Analogie mit unseren früheren Versuchen wurde eine Gruppe von Tieren mit einer dichten Emulsion von abgetöteten Tuberkelbazillen in Kochsalzlösung intrakutan injiziert und die Injektionsstelle nach verschiedenen Zeiten entweder einmal oder wiederholt dem Quarzlichte ausgesetzt.

Am deutlichsten traten die Reaktionen nach einmaliger Bestrahlung bei jenen Tieren auf, welche 47 Tage nach der Injektion durch fünf Minuten der Quarzlampe (bei starker Einstellung) ausgesetzt worden waren, während eine zehn Minuten dauernde Lichteinwirkung schon bei Normaltieren eine starke örtliche Reaktion auszulösen vermochte. (Hiezu Protokoll II.)

Wurden Tiere acht Tage nach der Injektien belichtet und diese Belichtung nach weiteren sechs Tagen neuerlich vorgenommen (10' Quarzlinse, schwache Einstellung) so konnten keine gegen die Norm wesentlich verstärkten Wirkungen erzielt werden.

Eine weitere Versuchsreihe befaßte sich mit einmal injizierten Tieren, welche hierauf an der Injektionsstelle dreimal innerhalb weniger Tage belichtet wurden. Hier ergab sich eine bedeutend stärkere Reaktion als bei den Kontrolltieren (hiezu Protokoll III.). Ferner wurden Tiere in einem Zwischenraum von 3 Tagen an zwei Stellen mit Bazillenemulsion intrakutan injiziert und vier Tage nach der zweiten Injektien 10' lang

der Quarzlinse (schwache Einstellung) ausgesetzt. Das Ergebnis war bei dieser Versuchsanordnung nahezu negativ.

Endlich wurde eine letzte hierhergehörige Versuchsreihe in der Weise angestellt, daß Meerschweinchen gleichzeitig an mehreren Stellen intrakutan abgetötete Tuberkelbazillenemulsion erhielten, einerseits, um derart mehr Material auf einmal einverleiben zu können, anderseits, um vielleicht die Haut der sensibilisierenden Einwirkung im erhöhtem Maße auszusetzen. Es wurden die solcherart vorbehandelten Tiere nach Ablauf einiger Zeit sowohl an einer injizierten Stelle, als auch weitab von einer solchen dem Quarzlichte ausgesetzt mit dem bemerkenswerten Ergebnisse, daß auch an der nicht vorbehandelten belichteten Stellen in den meisten Fällen starke Reaktionen auftraten, während die Kontrolltiere höchstens leichte Rötung und Schuppung zeigten.

Der nächste Schritt war der, daß wir die Reaktionsfähigkeit der Haut solcher Tiere prüften, welche an einer aktiven Tuberkulose erkrankt waren. Diese Versuche mußten wohl den pathogenetischen Verhältnissen beim Menschen am ehesten gleichkommen.

Es handelte sich um Tiere, welche entweder subkutan oder intraperitoneal infiziert waren und auf intrakutane Tuberkulininjektion deutlich positiv reagierten. Auch diese Tiere wurden entsprechend den früheren Versuchsreihen verschieden oft, verschieden lange und in verschiedenen Stadien ihrer tuberkulösen Erkrankung belichtet. Es gehörte zu den Ausnahmen, wenn solche Tiere eine nur geringfügige Reaktion aufwiesen, die überwiegende Zahl dieser Versuchstiere zeigte eine starke, oft sogar eine sehr starke Reaktion an der belichteten Hautstelle.

War es schon durch die vorgängig mitgeteilten Versuche mit B. pyocyaneus und anderen Bakterien nicht wahrscheinlich, daß durch die intrakutane Deponierung von Bakterienleibern, also durch bloße Fremdkörperwirkung, die betreffende Hautstelle in unspezifischer Weise geschädigt und dadurch etwa lichtempfindlicher werde, suchten wir gleichwohl diesem Einwande dadurch zu begegnen, daß wir ähnliche Versuche mit Bolus alba und rubra, ferner mit Tusche anstellten, die sämtlich negativ ausfielen.



Die im vorstehenden mitgeteilten Versuche lehren, daß man imstande ist, die Empfindlichkeit der Haut für ultraviolettes Licht durch intrakutane Injektion von abgetöteten Tuberkelbazillen zu erhöhen, ebenso vermag die Erkrankung eines Tieres an Tuberkulose seine Haut lichtempfindlicher zu machen. Wenn nun auch bei der Tuberkulose eine derartige Reaktion im Tierexperimente nahezu gesetzmäßig auftritt, wollen wir doch gleichzeitig einräumen, daß auch andere Bakterien unter Umständen ähnliche Wirkungen herbeiführen könnten. Wir verweisen diesbezüglich auf den positiven Versuch mit Bacterium coli. Daß wir mit anderen Bakterien (B. proteus, B. pyocyaneus) keine Ausschläge, mit B. coli nur in einem Versuche eine starke Reaktion erzielten, ist vielleicht dahin zu interpretieren, daß diese Bakterien nur fakultativ pathogen für das Meerschweinchen sind, es somit besonders auf die Provenienz des verwendeten Bakterienstammes ankommen dürfte, während dies bei der Tuberkulose in weit geringerem Maße in die Wagschale fällt.

Als Sensibilisatoren für Lichtwirkung kommen nach unseren bisherigen Kenntnissen hauptsächlich fluoreszierende Substanzen in Betracht; wir erinnern an das Chlorophyll, Hämatoporphyrin, Eosin etc. Durch unsere Untersuchungen ist es wahrscheinlich gemacht, daß auch gewisse bakterielle Infektionen resp. die entsprechenden Bakterienleiber die Lichtempfindlichkeit der Haut zu erhöhen vermögen. Aus diesem Gesichtspunke, der hier zum erstenmale deutlich hervorgehoben wird, daß gewisse Lichtqualitäten auf einem durch Bakterienwirkung veränderten Hautterrain anders zu wirken imstande sind als auf die gesunde Haut und aus den auszugsweise mitgeteilten Tierexperimenten, welche diese Annahme zu stützen geeignet sind, glauben wir den Schluß ziehen zu dürfen, daß für die Pathogenese gewisser Dermatosen, welche sich an unbedeckten Körperstellen lokalisieren (Lupus eryth. discoides, Acne rosacea) neue ätiologische Grundlagen gegeben sind.

Protokoll I.

Meerschweinchen 813. 13./III. subkutan 0·02 Diphtherietoxin, Dosis letalis 0·03. Am 17./III. 0·001 intrakutan. Geringe Verdickung an der Subkutanstelle. Stark positive Reaktion an der Intrakutanstelle. 19./III. 3' Quarzlinse, starke E. 21./III. an der belichteten Stelle leichte





Rötung. Intrakutanstelle Nekrose· 3, Quarzlinse, starke E. 26./III. lamellöse Schuppung, keine Rötung.

Meerschweinchen 668. Am 13./III. subkutan 0·02 Diphtherietoxin, Dosis letalis 0·03. Am 17./III. 0·001 intrakutan. 17./III. 3' Quarzlinse, starke E. 19./III. Belichtete Stelle leicht infiltriert, zirkumskript gerötet. Subkutanstelle kaum infiltriert, Intrakutanstelle leichte Reaktion, 3' an derselben Stelle belichtet, Quarzlinse, schwache E. 21./III. an der belichteten Stelle leichtes Infiltrat, oberflächliche Borke. An der Intrakutanstelle ein Schorf. 3' Quarzlinse, starke E. 26./III. leichtes Infiltrat, scharf abgesetzt, hämorrhagisch.

Meerschweinchen 582. Normal. 19./III. 3' Quarzlinse, starke E. 21./III. leichte umschriebene Rötung. 3' Quarzlinse, starke E. 26./III. lamellöse Schuppung, keine Rötung.

Meerschweinchen 204. Normal. 17./III. 3' Quarzlinse, starke E. 19./III. Belichtete Stelle leicht infiltriert, zirkumskript gerötet. 3' an derselben Stelle, Quarzlinse, starke E. 21./III. kaum infiltriert, etwas empfindlich, leichte Borkenbildung. 3' Quarzlinse, starke E. 26./III. leichtes Infiltrat, Borkenbildung.

Protokoll II.

Meerschweinchen 67. 3./I. intrakutan 0·1 Alttuberkulin. 19./II. 5' Quarzlinse, starke E. 21./II. Spur Reaktion. 22./II. Rötung, Infiltration, leichte Borke. 24./II. positiv, Borke.

Meerschweinchen 354. 3./I. intrakutan 0·1 Alttuberkulin. 19./II. 5' Quarzlinse, starke E. 21./II. leichte Rötung. 22./II. Rötung, Infiltration, leichte Borke. 24./II. Verdickung, Borke wie bei einer Verätzung.

Meerschweinchen 691. Normal. 19./II. 5' Quarzlinse, starke E. 21./II. Rötung. 22./II. St. idem. 24./II. Spur Reaktion.

Meerschweinchen 450. Normal. 19./II. 5' Quarzlinse, starke E. 21./II. Spur Reaktion. 22./II. Spur Reaktion. 24./II. Spur Reaktion.

Protokoll III.

Meerschweinchen 417. Emulsion von abgetöteten Tbk.-Bazillen (Typus bovinus) intrakutan. An der Injektionsstelle überlinsengroße Papel mit zentraler Borke. 2./III. 1913. 3' Quarzlinse. 3./III. keine Reaktion. 3' Quarzlinse. 4./III. leichte Rötung und Schuppung. 7./III. örtlich θ. 3' Quarzlinse. 10./III. mäßige Rötung und Schuppenbildung. 13./III. geringes Infiltrat, Schuppen. 17./III. St. idem. 10./IV. lokal θ.

Meerschweinchen 326. Behandlung wie 417. Reaktion an der Injektionsstelle gering. 2./III. 3' Quarzlinse. 3./III. keine Reaktion. 3' Quarzlinse. 5./III. Spur Rötung. 7./III. örtlich θ. 3' Quarzlinse. 10./III. Infiltrat plattenförmig, Schuppen, Borken. 13./III. Infiltrat, nässende Stelle. 17./III. mit Borken bedeckt, oberflächl. Ulzeration. 10./IV. leichte Verdickung, Stelle haarlos.

Meerschweinchen 752. Normal. 2./III. 3' Quarzlinse. 3./III. keine Reaktion. 3' Quarzlinse. 4./III. Spur Rötung und Schuppung. 7./III. leichte Schuppung. 3' Quarzlinse. 10./III. keine Rötung, geringe periphere Schuppung. 13./III. θ. 17./III. θ.

Meerschweinchen 757. Normal. 2./III. 3' Quarzlinse. 3./III. keine Reaktion. 3' Quarzlinse. 4./III. Spur Rötung. 7./III. Schuppenbildung leichter Art. 3' Quarzlinse. 10./III. keine Rötung, geringe periphere Schuppung. 13./III. θ. 17./III. θ.

Eingelaufen am 19. Februar 1914.



Aus der dermatologischen Abteilung des St. Lazarus-Hospitals in Warschau.

Über sekretorische Niereninsuffizienz bei dem vulgären und beim parasitären Ekzem.

Von Dr. **Robert Bernhardt,**
Primarius der Abteilung

und Dr. **Stephanie Rygier,**
Assistentin der Abteilung.

Im Laufe von Untersuchungen über das Ekzem, welche auf unserer Abteilung vorgenommen wurden, entstand auch die Frage, inwiefern ein vermindertes Ausscheidungsvermögen der Nieren eine Rolle in der Pathogenese des Ekzems spielen könne. Die Frage ist nicht neu und wird auch gewöhnlich ausführlich behandelt, wenn nicht in jedem Handbuch der Hautkrankheiten, so doch jedenfalls in einer jeden das Ekzem betreffenden Monographie. So legen z. B. Brocq, Pautrier und Ayrignac[1]) in ihrer Abhandlung über das Eczema papulo-vesiculosum einen besonderen Nachdruck darauf, daß dieser Ekzemtypus fast beständig bei solchen Personen beobachtet wird, welche von sekretorischer Niereninsuffizienz und Darmfermentation befallen sind. Einer von uns (Bernhardt) interessierte sich schon lange für diese Frage und stellte auch entsprechende Versuche an, zuerst mit der Methylenblauprobe, später mittelst der Kryoskopiemethode. Die Ergebnisse waren jedoch damals so unklar und häufig so widersprechend, daß sie keine Schlüsse erlaubten.

Heute zu dieser interessanten Frage wieder zurückkehrend entschlossen wir uns, die von L. G. Rowntree und J. T.

[1]) Brocq, Pautrier, Ayrignac. Les caractéristiques symptomatiques, histologiques et biochimiques de l'éczème papulo-vésiculeux. Annales de Derm. 1911. p. 513.



Geraghty[1]) angegebene Phenolsulphonphthaleinmethode zu verwenden, da wir auf Grund der schon veröffentlichten Arbeiten glaubten, vermittelst dieser Methode bessere und einheitlichere Resultate zu erzielen. Bevor wir jedoch darauf, sowie auch auf die Ausführungsart unserer Versuche zu sprechen kommen, halten wir es für notwendig, vor allem die Aufmerksamkeit darauf zu lenken, daß unsere Versuche 2 große Ekzemgruppen umfassen: Das Eczema verum seu vulgare und das Eczema seborrhoicum, mycoticum. Diese seit langer Zeit auf unserer Abteilung adoptierte Gruppierung soll den Standpunkt vertreten, daß wir bei der ersten Ekzemgruppe konstitutionelle Ursachen als entscheidenden Faktor bei der Entstehung des Leidens annehmen, während wir beim Eczema seborrhoicum der parasitären Theorie zuneigen. — Es soll noch betont werden, daß wir die Diagnose „Ekzema" nur für reine Formen dieses Hautleidens zu behalten streben und alle artifiziellen und bakteriellen Hautentzündungen (Dermatitis artefacta, Pyodermitis), deren klinisches Aussehen dem Ekzem häufig so ähnlich ist (besonders bei der Dermatitis professionalis), — aus dem Kreise unserer Versuche ausschlossen.

Was nun die technische Seite unserer Versuche betrifft, so soll folgendes notiert werden: Die Versuche wurden genau nach dem von Rowntree und Geraghty gegebenen Schema ausgeführt.

Eine Stunde vor der Injektion des Phenolsulphonphthaleins — 1 *cm*³ der in Ampullen käuflichen Lösung — gab der Kranke den Harn ab und trank dann ca. 200 *g* lauwarmes Wasser. Fünf Minuten nach der Injektion in die Glutäalgegend wurde aus der Blase vermittelst eines Katheters etwas Harn in ein Reagenzglas, welches einige Tropfen einer 25% Lösung von Natrium causticum enthielt, herausgelassen. Zeigte sich noch keine rote Färbung, so wurden alle 2 Minuten geringe Harnquantitäten in mit Natronlaugelösung vorbereiteten Reagenzgläsern solange aufgefangen, bis die Lösung den leichtesten Grad einer Rotfärbung aufwies. Dieser Zeitpunkt wurde als Beginn

[1]) Journ. of pharm. and experim. Therap. July 1910. I. 519. — Ann. des mal. des org. gen.-urin. 1911, Nr. 4, 5. — Transact. assoc. amer. gen.-urin. surg. 1910. 8. 59.



der Ausscheidung des Phenolsulphonphthaleins angesehen und nach Rowntree und Geraghty soll derselbe bei normalen Menschen zwischen 5—11 Minuten schwanken.

Eine Stunde nach Beginn der Phenolsulphonphthalein-Ausscheidung gab der untersuchte Kranke den ganzen Harn ab. Diese Harnportion wurde mit 10 *cm*³ 25% Natronlauge versetzt und mit destilliertem Wasser auf einen Liter aufgefüllt. Eine kleine Quantität dieser Mischung wurde nun in dem Autenrieth-Königsbergschen Kalorimeter [1]) untersucht und der Prozentgehalt von Phenolsulphonphthalein direkt bestimmt. Nach den obenzitierten Verfassern soll dieser Gehalt bei einer intramuskulären Injektion — wie in unseren Fällen — 43% bis 70% betragen.

Ganz dasselbe Verfahren wurde mit dem Harn vorgenommen, welchen der Kranke in der zweiten Stunde abgab, wobei bemerkt werden soll, daß der Prozentgehalt des in den ersten zwei Stunden ausgeschiedenen Phenolsulphonphthaleins bei gesunden Menschen 60%—85% betragen soll.

In einem Aufsatz von M. Roth[2]) finden wir neben mehreren Anmerkungen geringerer Bedeutung auch eine etwas wichtigere, welche die intramuskuläre Injektion betrifft. Schon Rowntree und Geraghty bemerkten eine viel energischere Ausscheidung des Phenolsulphonphthaleins bei der Injektion in die Lumbalmuskeln, im Vergleich mit jenen in die Glutäen. Dasselbe bestätigen auch die Beobachtungen von Roth, welcher diese Erscheinung durch das größere Resorptionsvermögen der Lendenmuskulatur zu erklären versucht. In dem letzten beobachteten Falle gingen daher auch wir zu den Injektionen in die Lumbalmuskeln über.

Die von uns erzielten Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Wie zu ersehen, konnten wir unter 11 Fällen von Eczema vulgare 6 mal eine verminderte Ausscheidungsfähigkeit der Nieren feststellen, was 55% der Gesamtfälle ausmacht. Bei

[1]) Ausgeführt von F. Hellig & Co., Freiburg i. Br.

[2]) Im Hefte 35 der Berl. klin. Woch. 1913: Über einige wichtige Fehlerquellen bei der Phenolsulphonphthalein-Probe zur Prüfung der Nierenfunktion.



Nr.	Name	Alter	Diagnose	Datum der Probe	Normal 5—11 Minuten Beginn der Ausscheidung	Normal 43—70% % Phenolsulphonphthal. I. St.	 % Phenolsulphonphthal. II. St.	Normal 60—85% % Phenolsulphonphthal. I. + II.	Injektionsart	Harnanalyse
1	Josephine K. . .	62 J.	Eczema vulg.	8./III. 1913	11 Minuten leicht rosig	30	11·5	41·5	Glutäal	Eiweißspuren keine Zylinder
2	Josephine Kam. .	57 „	„	10./V. „	11 Minuten leicht rosig	47·5	23	70·5	„	Harn normal
3	Elisabeth P. . . .	52 „	„	14./VII. „	13 Minuten mittel rosig	32·5	34	66·5	„	„
4	Drajcz.	43 „	„	3./VI. „	17 Minuten leicht rosig	35	22	57	„	„
5	Anna S.	40 „	„	28./VI. „	15 Minuten leicht rosig	22·5	15	37·5	„	„
6	Pelagie M. . .	37 „	„	26./IV. „	15 Minuten leicht rosig	33	20	53	„	„
7	Marie R. . . .	37 „	„	15./V. „	9 Minuten leicht rosig	70·5	6	76·5	„	„
8	Johanne B. . .	27 „	„	2./VII. „	9 Minuten tief rosig	60	30	90	„	„
9	Louise B. . . .	26 „	„	13./III. „	13 Minuten leicht rosig	23·5	11·5	35	„	„
10	Marie Sz. . . .	14 „	„	6./IX. „	15 Minuten leicht rosig	10	15	25	„	„
11	Catherine Sob.	13 „	„	20./II. „	9 Minuten mittel rosig	53	18	71	„	„
12	Thekla L. . . .	65 „	Eczem. mycot.	10./IX. „	9 Minuten leicht rosig	30	15	45	„	„
13	Anna B.	55 „	„	2./X. „	15 Minuten leicht rosig	50·5	12	62·5	„	„
14	Marie Kl.	29 „	„	19./V. „	9 Minuten leicht rosig	45	15	60	„	„
15	Vinzenta D. . . .	22 „	„	23./X. „	11 Minuten leicht rosig	55·5	33·5	89	Lumbal	„
16	Josephine S. . .	19 „	„	31./VII. „	13 Minuten tief rosig	31·5	20	51·5	Glutäal	„
17	Suse S.	17 „	„	17./IX. „	13 Minuten tief rosig	52	22	74	„	„

diesen Beobachtungen schwankte der Beginn der Ausscheidung des Phenolsulphonphthaleins zwischen 11—25 Minuten, die Quantität des in der ersten Stunde ausgeschiedenen Farbstoffes belief sich auf 10—35% und in der ersten und zweiten zusammen auf 30½—57%. Die dritte Beobachtung, bei welcher die Ausscheidung erst nach 13 Minuten begann, die Quantität aber im Laufe der ersten Stunde nur 32½% ausmachte, rechnen wir nichtsdestoweniger zu den normalen, da die Gesamtmenge des in den ersten zwei Stunden ausgeschiedenen Phenolsulphonphthaleins doch 66·5% erreichte. Es soll noch bemerkt werden, daß in den besprochenen 6 Fällen nur einmal Albumen im Harn nachgewiesen wurde (Beobachtung 1), und daß die Kranken in einem Alter von 14—62 Jahren standen.

Bei dem parasitären (seborrhoischen) Ekzem konnte eine sekretorische Niereninsuffizienz 2 mal unter 6 Beobachtungen = 33% nachgewiesen werden (Fälle 12 und 16). Die Fälle 13 und 17 rechnen wir zu den normalen, obwohl der Beginn der Ausscheidung sich als verspätet erwies (vgl. Beobachtung 3).

Aus dem oben Angeführten folgt, daß man bei Fällen von Eczema vulgare, welches wir als ein konstitutionelles Leiden ansehen möchten, sehr oft eine sekretorische Niereninsuffizienz konstatieren kann. Da nun Ekzeme dieser Art — wie wir glauben — auf hämatogenem Wege zustande kommen, so wird es begreiflich, daß in ihrer Pathogenese der Nierenfunktion eine nicht geringe Rolle beigemessen werden muß. Denn jedes im weiteren Sinne verstandene Autotoxin, wenn es aus dem Organismus in gebührender Zeit und in entsprechender Quantität nicht ausgeschieden wird, kann bei veranlagten Individuen unter anderem auch solche Reaktionen seitens der Haut hervorrufen, welchen wir den Sammelnamen „Eczema vulgare“ beilegen.

Was nun das Eczema seborrhoicum anbelangt, so machen wir vor allem darauf aufmerksam, daß wir hier der sekretorischen Niereninsuffizienz viel seltener als beim vulgären Ekzem begegnen (55 : 33). Diese Tatsache muß augenscheinlich zu der logischen Schlußfolgerung führen, daß man der Nierenfunktion keine dominierende Rolle in der Entstehung des seborrhoischen Ekzems zuschreiben kann. Wir meinen auch, daß eine solche Schlußfolgerung einigermaßen im Einklang mit unseren Anschau-

ungen über das Wesen des seborrhoischen Ekzems steht. Denn wenn wir es als ein parasitäres Leiden betrachten, so glauben wir, daß in diesem Falle die größte Rolle dem von Außen auf die Haut wirkenden Reiz zuzuschreiben ist — also den zu vermutenden Ekzemparasiten. Nun ist es bekannt, daß die Anwesenheit eines Krankheitserregers allein keineswegs zur Hervorrufung irgendeines parasitären Leidens genügt. Damit ein solches entstehen könne, ist die Mitwirkung noch anderer schädlicher Nebenfaktoren, welche wir als „prädisponierende Momente" zu bezeichnen pflegen, notwendig. Wir könnten also annehmen, daß unter solchen Momenten für das Zustandekommen des Eczema seborrhoicum in einer gewissen Anzahl von Fällen die sekretorische Niereninsuffizienz eine wichtige Rolle spielen kann. Man könnte das so verstehen, daß unter gewissen Bedingungen die Haut oder auch die Sekretionsstoffe der Drüsenorgane der Haut solchen Veränderungen unterliegen, daß günstige Verhältnisse für Leben und Entwicklung der pathogenen Parasiten geschaffen werden.

Solche Gedanken und Erwägungen erweckten in uns die oben genannten Untersuchungen. Wir wollen aber gleich betonen, daß wir daraus keine allgemeineren Schlußfolgerungen ziehen möchten, da wir unsere Arbeit erst für begonnen halten und sie nach einem bestimmten Plan fortführen wollen. Wir möchten jedoch betonen, daß auch die bisherigen Ergebnisse unserer Untersuchungen ein nicht geringes theoretisches Interesse besitzen, denn sie gestatten uns einen tieferen Einblick in den komplizierten Mechanismus des Entstehungsmodus des vulgären Ekzems und können in dieser Hinsicht als Beitrag zur Pathogenese dieses Leidens angesehen werden. Es scheint uns auch, daß die von uns beobachteten Tatsachen ein gewisses Licht auf jene Fälle von Eczema seborrhoicum werfen, welche so leicht einer „Ekzematisation" unterliegen. Jeder Dermatologe weiß, daß manche Fälle von parasitärem Ekzem in gewissen Entwicklungsstadien sich ihrem Aussehen nach fast gar nicht von dem vulgären unterscheiden. Darum spricht man gewöhnlich beim Charakterisieren des seborrhoischen Ekzems davon, daß es einer „Ekzematisation" leicht unterliegt, oder auch, daß es häufig durch das vulgäre Ekzem kompliziert

werden kann. Nun erwies es sich aus unseren Untersuchungen, daß gerade jene Fälle von mykotischem Ekzem bedeutende Neigung zur Ekzematisation verrieten, in welchen eine sekretorische Niereninsuffizienz konstatiert wurde. Ob es sich hier um einen Zufall handelt, oder ob hier ein intimerer innerer Zusammenhang vorliegt, ist heute schwer zu entscheiden, da die Zahl von Beobachtungen noch zu gering ist. Man kann sich jedoch vorstellen, daß bei Leuten, die von sekretorischer Niereninsuffizienz befallen oder zur Autointoxikation veranlagt sind, die Haut an den mit Eczema seborrhoicum befallenen Stellen einer „Ekzematisation“ leicht unterliegen kann, da doch solche Hautpartien als Locus minoris resistentiae beurteilt werden müssen.

Aus dem oben Angeführten läßt sich noch ein praktischer Schluß ziehen und zwar der, daß bei Kranken, welche an Ekzem und besonders an dem vulgären leiden, eine besondere Aufmerksamkeit auf die Diät und Anregung der Nierenfunktion zu lenken ist. Die wohltätige Wirkung entsprechender Mineralwässer und der sog. antiarthritischen Mittel, das Trinken verschiedener Kräuterdekokte, die so gern von der Volksmedizin angewendet werden, finden genügende Erklärung im Lichte der oben angeführten Untersuchungen, denn allen diesen Mitteln ist doch Eins gemeinsam, nämlich — der diuretische Effekt.

Eingelaufen am 20. Februar 1914.



Aus der dermato-urologischen Universitätsklinik
des Prof. Dr. K. Dohi [Tokio].

Über das Schicksal von intramuskulär und subkutan injizierten, unlöslichen Arzneien, speziell des Salvarsans.

Von Dr. **Akira Takahashi**,
Assistenten an der Klinik.

(Hiezu Taf. XVII.)

Nach der Einführung der unlöslichen Quecksilberpräparate in die Syphilistherapie war es lange unentschieden, in welchem Zeitraum die eingespritzte Masse zur vollen Resorption gelange und wie sich das lokale Gewebe ihr gegenüber verhalte. Viele Untersucher wie *Neumann*, *Chotzen, Welander* u. A., haben das Quecksilber noch in reichlicher Menge nach einem bis acht Jahren in loco nachweisen können, während andere, wie *Wolters*, *Allgeyer, Sukurane* u. A. schon nach einigen Monaten an der Injektionsstelle keine Spur des Metalles mehr finden konnten. Ebenso sind die Gewebsveränderungen, die man hier makroskopisch und mikroskopisch untersucht hat, sehr verschieden gewesen. Aus diesen differenten Resultaten muß man schließen, daß die Resorption der eingespritzten Masse und die Reaktion der umgebenden Gewebe von verschiedenen Momenten abhängig sein müssen; es spricht hier vor allem der Umstand mit, daß die Injektion von Quecksilberpräparaten meist an einer und derselben Stelle, der Glutäalgegend, öfters wiederholt werden muß, was selbstverständlich das betroffene Gewebe akut und chronisch schädigt. Aber auch das Mittel allein wirkt lokal entzündungserregend, einmal stark, das andere Mal schwach.

Anders liegt die Sache beim Salvarsan, welches man an einer Stelle nur einmal einspritzt. Die Reaktion des Gewebes um die Injektionsstelle dieses Mittels haben schon viele Autoren genau untersucht; auf die Ergebnisse ihrer Arbeiten will ich etwas näher eingehen.



Schon *Hata* hatte bei seinen Tierversuchen beobachtet, daß an den Injektionsstellen in der Tiefe Nekrosen des Gewebes auftraten. Die erste genauere Untersuchung am Menschen machte *B. Fischer* und demonstrierte seine Präparate in einer Sitzung des Frankfurter ärztlichen Vereins. Er fand ausgedehnte, totale Nekrose des subkutanen Fettgewebes und der Muskulatur im Bereich der Injektionsstelle und konnte hier 3 Wochen nach der Injektion noch reichlich Arsen chemisch nachweisen.

Orth demonstrierte dann auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Königsberg 1910 Präparate der Glutäalmuskulatur von zwei Patienten, die 12 Tage bzw. 6 Wochen nach der intramuskulären Injektion von Salvarsan zugrunde gegangen waren. Die etwa wallnußgroßen Herde bestanden im wesentlichen aus abgestorbenem Muskelgewebe, welches von einigen Leucozyten umgeben war. Eine eigentliche Eiterung konnte trotz des eiterähnlichen Aussehens der Peripherie nicht festgestellt, auch bakteriologisch Mikroorganismen nicht nachgewiesen werden.

V. Torday fand an einer Injektionsstelle eine starke Schwellung, deren Rand graugelblich, deren Mitte schwarz verfärbt war. Die Muskulatur in der Tiefe war braun, dabei aber fest und zäh.

Herxheimer und *Reinke* beschrieben 2 Fälle, bei denen 0·04 bzw. 0·025 intraglutäal injiziert war. Im ersten sahen sie in der Umgebung des Stichkanals Nekrosen und eine Ansammlung von polynukleären Leukozyten, während Bakterien nicht nachzuweisen waren, im zweiten fanden sich bei sonst gleichem anatomischen Befund auch Rundzellen.

Busse konnte bereits 8 Stunden nach der Injektion eine Injektionsstelle untersuchen; er stellte hier noch deutliche Kernfärbung an der Muskulatur fest, welche peripher an gesundes Gewebe stieß. In einem andern Falle, bei dem die Injektion bereits länger zurücklag, sah er um den Herd eine mächtige leukozytäre Infiltration.

Martius untersuchte exakt 12 Injektionsstellen von Salvarsan, von denen sieben bei Sektionen gewonnen und fünf den Lebenden exstirpiert waren. An allen Präparaten sah er



ein ganz typisches Bild: im Bereich des Herdes völlige Gewebsnekrose von gleichmäßig trüber Farbe, die in ganz gleicher Weise Muskulatur, Fett, Bindegewebe, Gefäße und Nerven ergriffen hatte; nie war eine glatte Vernarbung festzustellen. Deshalb sagte *Martius*: „Wir müssen daher sehr ernstlich die Frage aufwerfen, ob nicht wegen dieser raschen Zersetzlichkeit des Mittels die ganze Depottherapie verfehlt und auch die venöse Anwendung zu verlassen ist."

Scholz und *Salzberger* stellten durch systematische Untersuchungen am Tier fest, daß nach intramuskulärer Injektion der alkalischen *Alt*'schen Lösung, ferner der neutralen Suspension nach *Wechselmann* und *Blaschko*, der sauren Lösung nach *Taege* und der leicht alkalischen Suspension nach *Scholz*, die Gewebsveränderungen nach 14 Tagen bei allen Methoden im großen und ganzen die gleichen waren; sie fanden die charakteristische Gewebsnekrose, umgeben von Rundzelleninfiltrationen. Nach vier Wochen war die Gewebsnekrose scharf begrenzt von einer Demarkationslinie, und Bindegewebswucherung in der Umgebung festzustellen. Dem eben erwähnten Schlußsatz von *Martius* stimmten die Untersucher bei. Über die Schnelligkeit der Resorption konnten sie nichts Bestimmtes feststellen.

Motegi untersuchte 35 Fälle von frischen und alten Salvarsanindurationen histologisch, chemisch und bakteriologisch. Er unterschied bei den Gewebsveränderungen 3 Stadien: das erste oder nekrotische, das zweite, sehr lange dauernde, chronisch entzündliche Stadium und das dritte oder Regenerationsstadium Zuerst fand er hauptsächlich Gewebsnekrosen und acute Entzündungsprocesse an der Injektionsstelle, im zweiten Stadium chronische Entzündungen, Neubildung von Granulations- und Bindegewebe, im dritten Vernarbung. *Motegi* beschäftigte sich auch als erster mit den Vorgängen bei der Resorption des Salvarsans und unterschied hierbei zwei Stadien: zuerst wurde das Mittel hauptsächlich als Flüssigkeit, später als kleinkörnige Fremdkörper innerhalb der Zellen aufgenommen.

Jokoi fand nach subkutaner Salvarsaninjektion hier gelblich bräunliche, kristallartige Körnchen des Mittels und zahl-



reiche Rundzelleninfiltrationen, namentlich Epitheloidzellen, Endothelzellen und Plasmazellen, aber keine Riesenzellen.

Ijiri erzeugte experimentell durch Salvarsan eine Lungenembolie und stellte hier bei der nach 10 Tagen vorgenommenen Sektion des Versuchstieres eine auffallende Endophlebitis fest; er fand zellige Infiltrate, Neubildung von Gefäßen, ausgehend von den Vasa vasorum, und Fremdkörperriesenzellen mit kleinen Salvarsankörnchen.

Fast alle eben erwähnten Autoren haben also nur die nach Salvarsaninjektionen entstehenden Veränderungen des betroffenen Gewebes beschrieben, allein *Motegi* erwähnt kurz das Schicksal der eingespritzten Emulsion selbst. Ich habe nun an 25 exstirpierten Salvarsanindurationen, die mir Herr Professor *Dr. Dohi* gütigst zur Verfügung gestellt hat, genaue Untersuchungen vorgenommen, in welcher Zeit und auf welche Art das injizierte Mittel resorbiert worden ist.

Das Salvarsan ist meinen Fällen als *Wechselmann*sche oder *Tanaka*sche[1]) oder Jodipinemulsion subkutan oder intramuskulär in den Rücken oder das Gesäß injiziert und der sich bildenden Tumor nach 10 bis 450 Tagen exstirpiert worden. Die genauen Daten sind auf der folgenden Tabelle gegeben.

Die exstirpierten Stücke wurden meist in der Mitte durchschnitten; wenn nötig, wurden auch seitliche Schnitte angelegt. Zur Fixierung benutzte ich 10%iges Formalin; für die Fettfärbung und die Arsenreaktion wurden Gefrierschnitte hergestellt, sonst in Paraffin und Zelloidin eingebettet. Die Schnitte wurden gefärbt mit: Hämatoxylin-Eosin, Lithionkarmin, Alaunkarmin, nach *van Gieson*, nach *Weigert* zur Darstellung der elastischen Fasern, mit Methylgrün-Pyronin und polychromem Methylenblau. Zur Diagnose von Fett und Lipoid untersuchte ich die Schnitte zuerst ungefärbt, event. unter dem Polarisationsmikroskop, dann färbte ich sie mit Scharlach und Sudan III, meist mit Hämatoxylin-Gegenfärbung, mit Nilblau, Neutralrot, Osmiumsäure und nach *Smith.*

Zur Darstellung von Bakterien wandte ich Methylenblau, das *Gram*sche Verfahren und die Karbolfuchsin-Methylenblau-

[1]) Tanaka löst das Salvarsan in einer 4% Lösung von Natrium bicarb., wodurch eine neutrale Emulsion entsteht.



Doppelfärbung an. Für die Artbestimmung von Kalk probierte ich die *Kossa*sche Reaktion, und zur Feststellung von Pigmenten die Berlinerblau-Eisenreaktion. Zum Nachweis von Salvarsankörnern im Gewebe benutzte ich außer der Paradimethylamidobenzaldehyd-Methode nach *Motegi* die von mir gefundene Schwefelwasserstoff-Hämatoxylin-Doppelfärbung. (Man läßt zuerst den frischen Gefrierschnitt in gesättigter Schwefelwasserstofflösung 24 Stunden lang liegen und färbt dann mit Hämatoxylin nach.) Ab und zu machte ich Serienschnitte, um irgend eine Frage gründlich zu klären.

Nr.	Name der Patienten	Geschlecht	Alter	Art der Injektion	Lösung des Salvarsans nach	Zahl der Tage zur Exstirpation
1	A. S.	weiblich	28 Tage	Intramuskulär	Wechselmann	10
2	F. H.	"	24 Jahre	subkutan	unklar	30
3	J. T.	männlich	29 "	intramuskulär	Tanaka	70
4	T. U.	"	27 "	subkutan	Wechselmann	74
5	H. J.	"	28 "	"	"	81
6	O. J.	"	21 "	"	"	90
7	T. M.	"	28 "	"	Tanaka	96
8	F. N.	"	25 "	"	Wechselmann	103
9	F. N.	"	25 "	"	"	106
10	N. T.	"	27 "	"	"	115
11	T. Z.	"	23 "	"	"	116
12	M. K.	"	21 "	"	Tanaka	123
13	T. J.	"	37 "	"	Tanaka?	166
14	S. N.	"	30 "	"	Wechselmann	173
15	J. J.	"	25 "	"	unklar	205
16	T. E.	"	30 "	"	Wechselmann	219
17	J. S.	"	37 "	"	Tanaka?	260
18	T. D.	"	21 "	"	Tanaka	300
19	S. T.	"	26 "	intramuskulär	Wechselmann	300
20	T. J.	"	28 "	subkutan	Tanaka	309
21	K. S.	"	30 "	"	Wechselmann	340
22	T. K.	"	31 "	"	"	350
23	J. T.	"	30 "	"	Tanaka?	390
24	H. J.	"	24 "	intramuskulär	Wechselmann	402
25	M. S.	weiblich	55 "	subhutan	"	450

Eine Aufzählung der mikroskopischen Befunde in allen meinen Fällen glaube ich mir ersparen zu können; ich werde nur *die* genauer mitteilen, die typische Bilder geben bezüglich der lokalen Veränderungen der Gewebe und der Resorption

des injizierten Salvarsans. Im Anschluß daran wollen wir dann diese Vorgänge im Zusammenhang betrachten.

Fall I. Das 28 Tage alte, stark abgemagerte, 2·25 *kg* schwere, neugeborene Mädchen wurde am 8. Januar 1912 bei uns aufgenommen und zeigte an Stirn, Mundwinkeln, Ohrmuscheln, Gesäß und Unterschenkeln ein reichliches teils papulöses, teils papulosquamöses Syphilid und an den Handtellern und Fußsohlen eine typische Psoriasis syphilitica. Am 4. Tage nach der sofort vorgenommenen intramuskulären Salvarsaninjektion (0·02 *g*) nach *Wechselmann* blaßten alle Papeln deutlich und wurden zugleich auffallend flach, aber das Kind selbst nahm allmählich mehr und mehr ab und starb am 19. Januar, zehn Tage nach der Injektion. Die Sektionsbefunde waren folgende: Syphilitische Osteomyelitis der Rippen, Hepatitis parenchymatosa; leichte Trübung der Milz, Pneumonia cruposa duplex, geringe Hypertrophie des rechten Herzens, Foramen ovale apertum. Hochgradige Anämie und Atrophie der Thymus, Lymphadenitis hypertrophica mediastinalis; geringes Ödem und Hyperämie des Gehirns. Anämie des Knochenmarks; Hypertrophie des lymphatischen Apparates des Darmes und Narbenbildung am Blinddarm und Colon ascendens.

Die Injektionsstelle des Salvarsans zeigte noch leichtes Ödem, in der Tiefe fühlte man eine etwa taubeneigroße Induration, welche man mit zwei Fingern fassen und leicht verschieben konnte. Auf dem Durchschnitt dieser Stelle sah man eine erbsengroße, bräunlichgraue, relativ zirkumskripte, nekrotische Stelle im Glutaeus maximus, in deren Mitte sich zahlreiche, dunkelbräunliche Salvarsankörner in sehr unregelmäßiger Anordnung fanden; beim Trocknen fielen diese Körner als feines Pulver heraus. Das umgebende Muskelgewebe war ödematös und hyperämisch.

Mikroskopischer Befund: Die Salvarsankörner im zentralen Teil des Präparates färbten sich mit Eosin sehr gut und bildeten bräunliche, etwas glänzende, kristallähnliche Körner und Haufen hauptsächlich im intermuskulären Fett- und Bindegewebe. Die Muskelfasern, welche mit dem Salvarsan direkt in Berührung kamen, zeigten keine Kernfärbung und ziemlich hochgradigen Zerfall; bei Sudanfärbung fand man zwischen ihnen Fetttröpfchen, aber keine Fettzellen mehr und Bindegewebe konnte man durch *van Gieson*sche Färbung nur noch in Spuren nachweisen. Das Muskelgewebe zeigte also eine typische Koagulationsnekrose. In diesen zerfallenen Massen lagen zerstreut viele abgestorbene Leukozyten mit typischer Kariorrhexis; die Blutgefäße waren hier sämtlich durch thrombotische Massen verstopft. In der Nähe befand sich ein ziemlich großer Nervenquerschnitt, dessen der Salvarsanmasse zugekehrte Seite ziemlich hochgradiges Ödem, Hyperämie und totale Nekrose zeigte, während man in der anderen Hälfte fast normale Nervenfasern und gesundes Peri- und Endoneurium sehen konnte. In der Übergangszone der beiden Hälften fanden sich zahlreiche Rundzelleninfiltrationen, stark atrophierte Achsenzylinder und Markscheiden und stark gewucherte *Schwann*sche Scheiden. Bei Färbung mit Sudan konnte man Lipoidkörner in dem scheinbar ge-



sund aussehenden Nervengewebe nachweisen. Alle diese nekrotischen Massen wurden ringförmig umgeben von einem Rundzellenwall, der hauptsächlich aus polymorphkernigen Leukozyten neben wenigen mononukleären Lymphozyten und eosinophilen Leukozyten bestand. Hier war der Gewebszerfall am stärksten.

In diesem Falle konnte man also die der Injektion folgenden, akut entzündlichen Vorgänge genau studieren. Wir fanden im Zentrum der Injektionsstelle noch reichlich Salvarsan in flüssigem und körnigem Zustande, das direkt betroffene Muskelgewebe war total nekrotisch, während sich in weiterer Umgebung ein starker Leukozytenwall und entzündliches Ödem vorfanden.

Fall V. Ein 28 jähriger Mann, mit latenter Syphilis (Drüsenschwellungen, leichte Angina und vernarbte Sklerose am Penis) erhielt am 9. März 1911 von einem Arzte Salvarsan subkutan in den linken Interskapularraum. Am 23. Mai kam er in unsere Klinik mit einer druckempfindlichen, etwa gänseeigroßen, ziemlich harten Vorwölbung, deren Gipfel etwas livide verfärbt war und geringe Fluktuation zeigte. Am 29. Mai, dem 81. Tage nach der Injektion, wurde der Tumor unter lokaler Anästhesie ambulatorisch exstirpiert. Er war ziemlich hart und zeigte auf dem Durchschnitt einen querverlaufenden gelbbräunlichen Streifen, der von einer unregelmäßigen grauweißlichen, nekrotischen, etwa 2—3 *cm* dicken, ringförmigen Zone umgeben war.

Das mikroskopische Bild des Zentrums glich dem des vorigen Falles, nur lagen die Salvarsankörner mehr in größeren Klumpen zusammen. Die Kerne des Leukozytenwalles waren sämtlich abgestorben und zeigten Kariorrhexis. Um diese nekrotischen Massen lag nun in diesem Falle eine zweite breite Infiltrationszone, die meist aus mononukleären Lymphozyten, aber auch polynukleären Leukozyten, Plasmazellen, Epitheloidzellen, Spindelzellen, Mastzellen, eosinophilen Zellen und einigen Riesenzellen bestand; an einigen Zellen waren Mitosen zu erkennen. Peripher von dieser Zone fanden sich auffallende Gefäßneubildung und deutliche Hyperämie und darum eine ziemlich stark gewucherte Bindegewebsschicht mit einigen zelligen Infiltrationen. An Nerven in dieser Zone konnte man eine starke Infiltration und Wucherung des Perineuriums, das typische Bild einer chronischen Perineuritis, feststellen; im Nervenparenchym fand man nur geringere Veränderungen.

In diesem Falle konnte man also ein weiteres Stadium der Folgen von Salvarsaninjektionen beobachten: am 81. Tage hatte sich die zentrale Nekrose bedeutend vergrößert, während sich peripher charakteristische chronische Entzündungsprozesse feststellen ließen.



Fall XX. Es handelte sich hier um eine 309 Tage nach der Injektion exstirpierte, etwa gänseeigroße Induration. Das Bild der Schnittfläche war in diesem Falle ein ganz anderes als in den vorigen, insbesondere konnte man die Salvarsankörner, welche bisher in jedem Präparate im zentralen Teile der Nekrose schon makroskopisch sichtbar waren, nirgends mehr finden; ferner war die nekrotische bräunliche Masse im Zentrum der Induration bis auf mehrere teils zerstreut liegende, teils konfluierte, etwa linsengroße, grauweißliche oder graugelbliche, käsige Flecken verschwunden, die von maschenartig angeordneten, weißlichen oder blauweißlichen Bindegewebsfasern eingeschlossen waren.

Mikroskopisch (s. Fig. 1 u. 2) konnte man noch Salvarsankörner erkennen, aber nur sehr wenig und ganz zerstreut. Schon bei schwacher Vergrößerung ließen sich von innen nach außen drei typische Schichten unterscheiden: 1. strukturloses nekrotisches Gewebe, in dem nur wenige Salvarsanreste noch vorhanden waren, 2. junges Granulationsgewebe mit verschiedenen Zellen und 3. neugebildetes Bindegewebe; auch in diesen beiden Schichten waren Salvarsankörner als rötlichgelbliche, kristallähnliche, glänzende, d. h. mehr oder weniger lichtbrechende Körner leicht nachzuweisen.

Die nekrotische Zone bot wie immer das Bild einer Koagulationsnekrose. Die Gewebsnekrosen waren hier ihrem Umfang nach auffallend verkleinert und durch neugebildetes Granulationsgewebe in viele kleine Stückchen geteilt. Ab und zu sah man, besonders peripher nach dem Granulationsgewebe hin, Arzneikörner, welche homogene Struktur zeigten und etwas aufgequollen waren; es waren dies nichts anderes als alte, veränderte Salvarsankörner, welche nach langer Zeit allmählich eine gewisse lösliche Tendenz zeigten.

Sowohl die ganze nekrotische Zone, als auch die einzelnen Inseln waren von jungem Granulationsgewebe umgeben; dies enthielt viele großkernige Rundzellen, Epitheloidzellen, mononukleäre Leukozyten, Fibroblasten, eosinophile Zellen, Plasmazellen und wenige Mastzellen, ferner zahlreiche polynukleäre Leukozyten und einige rote Blutzellen. Der interessanteste Befund waren viele Fremkörperriesenzellen, die bald zerstreut, bald konfluiert, in dem jungen Granulationsgewebe sich befanden; alle hatten mit den noch zurückgebliebenen Salvarsankörnern sehr innigen Zusammenhang. Bei starker Vergrößerung konnte man sehr gut die einzelnen Stadien der Resorption des Salvarsans beobachten. Die Riesenzellen lagen zuerst in nächster Nähe der Salvarsankörner und nekrotischen Gewebsmassen, allmählich wurden beide in die Zelleiber aufgenommen, um dann spurlos zu verschwinden. Ferner fand man hier noch eine mäßige Kalkablagerung und gelblichbräunliches Pigment in den Epitheloidzellen. Der Kalk, der sich übrigens in noch größerer Menge in der nekrotischen Zone vorfand, gab eine positive *Kossa*sche Reaktion (Schwarzfärbung durch $AgNO_3$) und löste sich nicht in Säure unter Aufbrausen, das heißt, es war phosphorsaurer Kalk. Die Pigmentkörner innerhalb der Epitheloidzellen blieben immer bei der Berlinerblau-Eisenreaktion farblos, färbten sich aber mit Paradimentylamidobenzaldehyd nach

Motegi und meinem Schwefelwasserstoff-Hämatoxylin; also war dies Pigment sehr fein verteiltes Salvarsan. Daneben fand man noch zwei andere Arten von Pigmentkörnchen, Lipoid- und Blutpigment. Viele Lipoidkörner befanden sich in den neuen Granulationen, besonders in ihrer Mitte, meistens intrazellulär, ab und zu auch extrazellulär; manchmal waren Zellen mit zahlreichen feinen Lipoidkörnchen ganz erfüllt, so daß man ihre Kerne nicht mehr erkennen konnte. Am Polarisationsmikroskop zeigte ein Teil derselben typische Doppelbrechung, das heißt, es waren Cholesterinester.

In der dritten Schicht war eine lebhafte Bindegewebswucherung vorhanden, die stellenweise in die zentralen Schichten eindrang; besonders an nach *van Gieson* gefärbten Schnitten fand man auch innerhalb des Granulationsgewebes zahlreiche maschenartig angeordnete Bindegewebsfasern. Neugebildete Gefäße fanden sich besonders an der Übergangszone zu den jungen Granulationen; die Wände der alten Blutgefäße zeigten immer ziemlich deutliche Endothel- und Adventitia-Wucherung. Die Nervenscheiden waren verdickt und zeigten das Bild einer Perineuritis; eine Regeneration des Nervengewebes war nicht zu erkennen.

Dieser Fall zeigte verschiedene typische Gewebsveränderungen in einem dritten Stadium, welches man als das der Regeneration bezeichnen kann; die neuen Granulationen waren sehr weit ausgedehnt. Die schon käsig veränderten, nekrotischen Massen und die Salvarsankörner, welche fast ein Jahr lang an der betreffenden Stelle liegen geblieben waren, wurden allmählich in Fremdkörperriesenzellen aufgenommen. Die Bindegewebswucherung war gleichfalls in diesem Fall schon sehr deutlich.

Fall XXIV. Eine 402 Tage nach der Injektion exstirpierte, etwa hühnereigroße, fibromharte Salvarsaninduration zeigte auf ihrer Schnittfläche keine verfärbten nekrotischen Gewebe mehr, sondern im allgemeinen blaßes Bindegewebe mit einigen bräunlichen bis schwärzlichen, ungleich großen Flecken. Der zentrale Teil der Induration war stellenweise knorpelhart, peripher fiel besonders der Blutreichtum auf.

Mikroskopisch (s. Fig. 3) war die Bindegewebswucherung sehr auffallend, man hatte ein Bild wie bei einem Fibrom; nur an einigen Stellen fand man noch Reste des subkutanen Fettgewebes. Das Granulationsgewebe, welches an den vorigen Präparaten so stark entwickelt war, war hier nur spärlich an einzelnen Stellen vorhanden und enthielt keine Salvarsankörner und keine Epitheloidzellen mit Lipoid mehr. Dagegen fand sich viel Kalk, bald zerstreut, bald isoliert, in dem gewucherten Bindegewebe; in seiner Umgebung sah man manchmal noch einige Epitheloidzellen, Plasmazellen, Spindelzellen, eosinophile Zellen, Riesenzellen und junge Kapillaren. Salvarsankörner konnte man in diesem Falle auch mikrochemisch nicht mehr nachweisen; die reichlich vorhandenen Pigmentzellen gaben die Berlinerblau-Eisenreaktion. Das Muskelgewebe und die Faszien



in der Tiefe des Herdes zeigten eine Wucherung des Bindegewebes; an den Muskelfasern fand man meist deutliche Atrophie, manchmal sogar hyaline Degeneration, ab und zu auch diffuse oder zirkumskripte Rundzelleninfiltrationen und Gefäßneubildungen in dem atrophierten Muskelgewebe.

In diesem Falle war also die Injektionsstelle des Salvarsans fast völlig vernarbt. Nur die Kalkablagerung, welche schon 20 Tage (beim Meerschweinchen 10 Tage) nach der Injektion stattzufinden pflegt, blieb in diesem Falle noch als ein Fremdkörper in dem neugebildeten Gewebe liegen. Das Salvarsan, von dem vor 402 Tagen 0·6 *g* eingespritzt worden waren, war jetzt spurlos resorbiert.

Aus diesen vier charakteristischen Fällen kann man sich sehr gut ein Bild von den durch Injektion von Salvarsan entstehenden lokalen Veränderungen an der Injektionsstelle machen. Wir können fünf typische Schichten an den mikroskopischen Präparaten unterscheiden, die sich auch in dieser Reihenfolge hintereinander entwickeln; natürlich sind diese je nach dem zeitlichen Abstand vom Injektionstage verschieden ausgebildet. Die typischen Schichten, von innen nach außen, sind folgende:

1. das zentrale Salvarsandepot,
2. die totale Gewebsnekrose,
3. der Rundzellenwall,
4. das junge Granulationsgewebe,
5. das neugebildete Bindegewebe.

Zeitlich kann man *vier* verschiedene Stadien, entsprechend den vier genau von mir beschriebenen Fällen, unterscheiden:

1. Die Gewebsnekrose. Das Salvarsandepot bringt alles umgebende Gewebe zu einer totalen Nekrose, von der sich das gesunde Gewebe durch eine Rundzellenschicht abtrennt.

2. Die chronische Entzündung. Zu den Veränderungen des ersten Stadiums tritt peripher die Bildung von Granulationsgewebe hinzu.

3. Die Regeneration. Von den jungen Granulationen aus, die zentral vordringen, wird das nekrotische Gewebe und die zurückgebliebene Salvarsanmasse allmählich resorbiert.

4. Die Vernarbung. Die ganze Injektionsstelle verwandelt sich in derbes Bindegewebe von der Peripherie aus.

Ehe wir uns nun genauer mit allen diesen Vorgängen



befassen, möchte ich noch einige Tierexperimente mitteilen, bei denen wir die Veränderungen der Gewebe und die Vorgänge bei der Resorption noch exakter beobachten konnten.

Tierexperimente.

Ich habe zunächst einer Anzahl von Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen in die Gesäßmuskeln (einmal subcutan) wechselnde Mengen von Salvarsan injiziert, entweder als *Wechselmann*sche mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge, oder als *Tanaka*sche mit $4^0/_0$ Natrium bicarbon. neutralisierte Suspension. Die Versuchstiere wurden nach verschiedenen Zeiten durch Äther oder Chloroform getötet und die Injektionsstelle genau makroskopisch und mikroskopisch untersucht. Die genauen Zahlen sind auf der folgenden Tabelle angegeben.

Nr.	Tierart	Körpergewicht in Gramm	Arzneimenge	Injektions-art	Lösung des Salvarsans nach	Zeit bis zur Tötung
1	Meerschweinch.	700	0·1	Subkutan	Tanaka	19 Std.
2	"	700	0·08	intramus.	"	40 "
3	"	750	0·01	"	Wechselmann	48 "
4	Katze	1250	0·09	"	"	3 Tage
5	Meerschweinch.	750	0·01	"	Tanaka	70 Std.
6	"	700	0·05	"	Wechselmann	4 Tage
7	"	600	0·04	"	"	6 "
8	Katze	1250	0·01	"	"	7 "
9	Meerschweinch.	900	0·03	"	"	9 "
10	"	600	0·033	"	Tanaka	10 "
11	"	850	0·03	"	Wechselmann	14 "
12	"	850	0·06	"	Tanaka	14 "
13	"	950	0·15	"	"	15 "
14	"	800	0·01	"	Wechselmann	18 "
15	"	850	0·12	"	Tanaka	21 "
16	Kaninchen	3750	0·08	"	"	22 "
17	"	3750	0·04	"	Wechselmann	27 "
18	Meerschweinch.	600	0·08	"	Tanaka	30 "
19	"	650	0·10	"	"	60 "

An den herausgeschnittenen Injektionsstellen konnte ich folgende Gewebsveränderungen in zeitlicher Folge beobachten:

1. Mechanischer Gewebszerfall und Ödem traten sofort nach der Injektion auf, nach 3 Tagen gesellten sich stärkere Entzündungserscheinungen dazu.



2. Kleine Rundzelleninfiltrationen fanden sich schon 19 Stunden nach der Einspritzung um die Salvarsanmasse, nach 3 Tagen war eine ziemlich breite, maschenartig angeordnete Zone um die Gewebsnekrose zu sehen. Die Rundzelleninfiltration war am 3. bis 10. Tage am stärksten. Auf dem Präparate vom 4. Tage konnte man hier zwei Schichten unterscheiden: in einer inneren, schmalen Zone zeigten alle Rundzellen typische Karriorrhexis, während außen eine breite Schicht zahlreicher gesunder Rundzellen vorhanden war. *Jadassohn* fand bei seinen Tierversuchen mit Quecksilberpräparaten ein eigentümliches histologisches Bild, nämlich drei Zonen um das Zentrum: eine erste mit noch relativ gut erhaltener Muskulatur, in der aber einzelne Fasern degeneriert und nur wenig Kerne vorhanden waren, eine zweite nekrotische und eine dritte entzündliche mit Vermehrung der Muskelkerne. Dies Bild suchte er auf ddppelte Weise zu erklären: 1. das aus dem injizierten Quecksilber freigewordene Sublimat könne die Muskelfasern zu einer Erstarrung, d. h. zu einer Fixierung bringen, während ein geringerer, in die Peripherie gelangter zweiter Teil des Sublimats eine Koagulationsnekrose herbeiführe; 2. das zwischen den Muskelfasern ausgebreitete Quecksilber bewirke in der Peripherie, wo eine Sublimatbildung bei der günstigeren Zirkulation schneller erfolge, zuerst eine Nekrose.

Ähnliche Gewebsveränderungen fand *Sh. Dohi* an Kaninchen, denen er unlösliche Quecksilberpräparate injiziert hatte, und war der Meinung, daß unter günstigen Umständen aus den reichlichen Mengen des eingespritzten unlöslichen Quecksilbers schnell soviel einer löslichen Hg-Verbindung gebildet würde, daß unter deren Einwirkung die zarte Muskulatur zur Koagulationsnekrose kommt, während die reaktiven Entzündungserscheinungen in der peripheren Zone dort einträten, wo stärkere Verdünnungen einwirkten. Diese eigentümlichen Gewebsveränderungen konnte ich gleichfalls feststellen, hauptsächlich einige Tage nach der Injektion, später nicht mehr; vielleicht war diese nekrotische Zone durch die sowohl peripher-, als auch zentralwärts weiter fortschreitende zellige Infiltration allmählich ganz zum Verschwinden gebracht.

Bei meinen Tierexperimenten mit Salvarsan sah ich auch



ähnliche Gewebsveränderungen. An den Präparaten von den am 4. Tage abgetöteten Meerschweinchen konnte ich sechs Zonen unterscheiden: zentral gelblich-bräunliche Salvarsankörner; die damit unmittelbar in Berührung gekommenen Muskelfasern waren nekrotisch, d. h. zeigten keine Kernfärbung mehr, ließen aber ihre Struktur noch deutlich erkennen; um diese lag ein schmaler, schmutzig tingierter, Karriorrhexis zeigender erster Rundzellenwall. Peripher davon war als vierte Schicht relativ leicht nekrotisiertes, aber stark zerfallenes Muskelgewebe vorhanden, darum eine breite entzündliche Zone mit starker Rundzelleninfiltration, in der man verschmälerte, aufgequollene oder zerfallene Muskelfasern finden konnte und die allmählich in die periphere sechste Schicht der gesunden Muskulatur überging.

3. Gewebsnekrose fand ich zuerst 40 Stunden nach der Injektion und dann bei allen späteren Fällen. Es handelte sich um eine typische Koagulationsnekrose der mit dem Salvarsan direkt oder indirekt in Berührung gekommenen Gewebe. Ihr Umfang wurde allmählich größer und größer und erreichte am 12.—15. Tage nach der Injektion sein Maximum.

Beim Fall 8 (7 Tage nach der Injektion) war die Nekrose ausnahmsweise klein, weil hier die Salvarsandosis am kleinsten und die Konzentration der Suspension von allen Fällen am geringsten war. Denn der Umfang der Gewebsnekrosen ist von Menge und Konzentration des Salvarsans und der Berührungsdauer mit dem Gewebe abhängig, was *Martius* bereits betont hat.

4. Kalkablagerung fand ich am 6. Tage nach der Injektion, hauptsächlich in den nekrotischen Muskelfasern.

5. Fibroblasten und Plasmazellen traten schon am 14. Tage in der entzündlichen Zone auf, welche die nekrotische Zone ringförmig umgab. Sie vermehrten sich mit der Zeit mehr und mehr und bildeten ein typisches Granulationsgewebe. Die Muskelfasern wurden hier auffallend atrophisch und bildeten kernreiche, schmale linienförmige Fasern.

6. Eine Andeutung der *Riesenzellen* sah ich erst am 4. Tage nach der Injektion in der entzündeten Zone, am 7. Tage lagen viele vollständig geformte Riesenzellen in den Lymph-

spalten. Bei genauerer Untersuchung mit Immersion konnte man in ihnen auch sehr feine Salvarsankörner nachweisen. Wenn man die Riesenzellen mit Serienschnitten weiter verfolgte, so gelangte man auf atrophierte, kernreiche Muskelfasern. Auf dem Präparate am 10. Tage nach der Injektion lagen die Riesenzellen gruppenweise in erheblicher Menge unter den Rundzellen, vom 14. Tage ab fanden sich die Riesenzellen rosenkranzartig in einer Reihe als zentralste Schicht der Infiltrationszone. Alle diese Riesenzellen und viele Rundzellen in ihrer Nähe färbten sich mehr oder weniger gelblich-bräunlich wie die Salvarsanmasse; bei genauer Untersuchung fand man ab und zu einige noch geformte, feine Salvarsankörner in diesen Zellen. Die Fremdkörperriesenzellen bilden sich also bei Meerschweinchen aus den gewucherten Kernen atrophischer Muskelfasern vom 7. Tage nach der Injektion an und resorbieren das Salvarsan als feste Körner.

7. Bindegewebswucherung in der Umgebung der Nekrosen war vom 15.—18. Tage nach der Injektion an festzustellen und zwar zuerst in der peripheren Zone der Rundzelleninfiltration resp. Granulation; später verbreitete es sich nach allen Seiten hin maschenartig und war immer von Gefäßneubildungen begleitet.

Da die nekrotisierende Wirkung des Salvarsans mit der Konzentration, der Menge und der Aufenthaltsdauer des Mittels am Orte der Injektion zunimmt, habe ich einer zweiten Reihe von Versuchstieren (10 Meerschweinchen und 10 Kaninchen) je 2 cc einer viel dünneren (0·125‰), alkalischen Lösung, d. i. dieselbe Verdünnung wie die des Salvarsans im zirkulierenden Blute bei der gewöhnlichen intravenösen Applikation, teils subkutan, teils intramuskulär eingespritzt. Wie bei den eben beschriebenen Versuchen wurden die Tiere nach verschiedenen Zeiten getötet und die Gewebsveränderungen an der Injektionsstelle makroskopisch und mikroskopisch genau untersucht.

10 Stunden nach der Injektion fand man makroskopisch nur ein auffallendes Ödem und eine ziemlich starke Blutung an der betreffenden Stelle, während mikroskopisch ein mechanischer Zerfall von Muskelfasern, deutliches Ödem und eine



geringe Emigration von weißen und roten Blutkörperchen festzustellen war. Nach 24 Stunden war die Injektionsstelle bräulich-rot verfärbt und zeigte mikroskopisch neben Gewebszerfall und Ödem eine deutliche Rundzelleninfiltration, besonders um die Gefäße des interstitiellen Bindegewebes, Undeutlichkeit der Längs- und Querstreifung der Muskelfasern, in deren Mitte bisweilen rundliche oder ovale Hohlräume vorhanden waren. 48 Stunden nach der Injektion war Kernfärbung nicht mehr zu erkennen, und die Rundzelleninfiltration bildete einen ringförmigen Wall um das nekrotische Gewebe, Nach 7 Tagen hatte das Ödem deutlich nachgelassen und der Rundzellenwall bildete eine scharfe Grenze zwischen nekrotischem und gesundem Gewebe.

Alle Gewebsveränderungen waren aber viel leichteren Grades als nach der Injektion der neutralen Suspensionen, man fand auch keine Thrombosen, nur deutliche Rundzelleninfiltrationen in den Gefäßwänden und Nervenscheiden.

Als Kontrolle hatte ich 4 Kaninchen 2‰ alkalische Salvarsanlösungen in gewöhnlicher Weise intravenös eingespritzt (pro Kilo 0,03—0,04 g von Salvarsan); nur bei einem am 7. Tage gestorbenen Kaninchen konnte eine Hypertrophie des Herzens, Fettinfiltration der Leber und Niere nachgewiesen werden.

Die Gewebsveränderungen sind also nach der Injektion der neutralen Suspension und der dünnen alkalischen Lösung des Salvarans fast die gleichen und beruhen hauptsächlich auf dem mechanischen Druck und dem langen Verweilen der Arznei an der Injektionsstelle. Wie die Kontrollen des letzten Versuches zeigen, scheint auch in intravenöse Applikation des Mittels an den empfindlichen parenchymatösen Geweben eine Schädigung zu bewirken.

Schließlich habe ich noch ein Tierexperiment gemacht, um festzustellen, ob auch die Salvarsankörner aus alten Indurationen noch eine schädigende Wirkung auf gesundes Gewebe ausüben. Ich verrieb zu diesem Zweck 0·01 g unlösliches halbgetrocknetes Salvarsan aus einem 340 Tage alten Depot mit 4 cc Wasser und 3 Tropfen 10% NaOH-Lösung, schüttelte das Gemisch gut durch und filtrierte es. 2 cc des Filtrates

injizierte ich einem 550 g schweren Kaninchen intramuskulär in die Glutäalgegend; zur Kontrolle wurde einem zweiten 600 g schweren Tier ebenso 2 cc Wasser mit der gleichen Menge NaOH ohne Salvarsan eingespritzt. Nach 3 Tagen hinkte das erste Kaninchen auf der Seite der Injektion, zugleich bildete sich hier ein kleines Geschwür. Am 10. Tage war das Geschwür fast erbsengroß und nekrotisch und das Hinken bedeutend stärker. Bei der Sektion des jetzt getöteten Tieres zeigte der Querschnitt durch die Injektionstelle eine rötlichbräunliche zirkumskripte Gewebsnekrose, welche scharf begrenzt und leicht von dem gesunden Teil zu trennen war. Im Gegensatz dazu konnte man bei dem Kontrolltier hier nur eine sehr leichte, bräunliche Verfärbung konstatieren.

Bei mikroskopischer Untersuchung fand man eine typische Koagulationsnekrose, die sich auch auf die Gefäße und Nerven erstreckte, entzündliches Ödem, Rundzelleninfiltration usw., wie nach der Injektion von frischem Salvarsan. Bei dem Kontrolltier fand man entzündliches Ödem, Blutung, eine geringe Rundzelleninfiltration, nekrobiotische Gewebsveränderungen, aber nirgends Koagulationsnekrosen,

Durch dies Tierexperiment habe ich die starke gewebszersetzende Wirkung der alten, unlöslichen Salvarsankörner, welche 340 Tage lang als Depot innerhalb des Menschengewebes zurückgeblieben waren, nachweisen können, diese ist sogar noch stärker als die des frischen Salvarsans.

Zusammenfassung meiner Befunde beim Menschen und Tier.

Die Untersuchung zahlreicher Salvarsanindurationen von Patienten und verschiedene ergänzende Tierexperimente ermöglichen es, uns jetzt ein klares Bild einerseits von den Gewebsveränderungen an der Injektionsstelle, andererseits von dem Schicksal des eingespritzten Mittels selbst zu machen. Beide wollen wir nun im einzelnen einer genauen Betrachtung unterziehen.

a) Die Gewebsveränderungen an der Injektionsstelle.

Nach jeder subkutanen oder intramuskulären Injektion sehen wir die Bildung einer Vorwölbung, eines Tumors oder



einer Induration, die aber mehr oder weniger bald verschwindet. Die Salvarsantumoren sind nun besonders durch ihre Chronizität ausgezeichnet und oft ist der Arzt genötigt, sie schließlich zu exstirpieren, wie auch unsere Fälle gezeigt haben. Die Veränderungen des Gewebes in diesen Indurationen sind nun sehr mannigfacher Art; wir haben schon vorher bei der Beschreibung der Befunde beim Menschen vier verschiedene Stadien: Nekrose, chronische Entzündung, Regeneration und Vernarbung unterscheiden können und wollen nun auch in dieser zeitlichen Reihenfolge die Gewebsveränderungen an der Injektionsstelle zusammenfassen.

I. Die Nekrose.

Wenn eine Salvarsanlösung in das Gewebe unter gewissem Druck eingespritzt wird, entsteht wie uns die Tierexperimente gezeigt haben, zunächst eine Durchtränkung des Gewebes mit der injizierten Flüssigkeit, ein einfaches *Ödem*; aus kleinen verletzten Blutgefäßen treten Erythrozyten und Leukozyten aus, es entsteht also eine meist sehr mäßige *Hämorrhagie*. Die injizierte Flüssigkeit wird bald *auf dem Lymphwege resorbiert*, man sah also im mikroskopischen Bilde erweiterte Lymphgefäße, die neben reichlicher Flüssigkeit winzige Salvarsankörner enthielten. Durch diese Resorptionsvorgänge nimmt das einfache Ödem schnell ab, an seine Stelle tritt aber ein *entzündliches Ödem*, welches sich etwa 24 Stunden nach der Injektion bildet und rasch an Ausdehnung zunimmt; es ist ausgezeichnet durch *Emigration von Rundzellen* aus den Blutgefäßen, welche prall gefüllt und erweitert sind, also das Bild einer *Hyperämie* zeigen. Inzwischen spielen sich aber sehr wichtige Veränderungen im Zentrum der Injektionsstelle ab. Die direkt von der eingespritzten Salvarsanmasse getroffenen und nun dauernd von ihr umgebenen Muskelfasern zeigen schon nach 19 Stunden eine *trübe Schwellung*, die bereits nach 40 Stunden in eine typische *Koagulationsnekrose* übergehen kann. Diese nimmt bald bedeutend an Größe zu, ohne daß ein Gewebe imstande ist, ihr Widerstand zu leisten. Die Schnelligkeit ihrer Entwicklung und die Weite ihrer Ausdehnung ist, wie wir oben bewiesen haben, abhängig von der injizierten Menge,

der Konzentration und der Schnelligkeit der Resorption des Salvarsans. Da nun in diesem Stadium nur die flüssigen Bestandteile der injizierten Masse resorbiert werden, *die Hauptmasse des Salvarsans aber als unlösliche Körner im Zentrum der Injektionsstelle liegen bleibt*, *so ist die davon ausgehende nekrotisierende Wirkung auf die umgebenden Gewebe eine ganze enorme.* Dauernden Widerstand kann dieser Salvarsannekrose, wie gesagt, keine Gewebsart leisten, und am ehesten verfallen ihr Muskel- und Bindegewebe; in den nekrotischen Partien kann man durch spezifische Färbungen nur noch einzelne Fettropfen, aber keine Fettzellen mit färbbaren Kernen, und elastische Fasern nachweisen. Auf das Verhalten der Gefäße und Nerven werden wir gleich noch genauer zu sprechen kommen. Die Nekrose ist natürlich im Zentrum der Injektionsstelle, wo die Salvarsankörner selbst liegen, am stärksten, erstreckt sich aber meist noch eine große Strecke peripher. Das gesunde Gewebe der Umgebung reagiert auf diesen Reiz mit der *Bildung eines Rundzellenwalles*, aber oft wird dieser, wie ein Damm durch einen reißenden Strom, von der vordringenden Salvarsannekrose durchbrochen, bis er schließlich eine solche Stärke erreicht hat, daß er der Nekrose dauernd Widerstand leisten kann. Ich erinnere an die mehrmals beschriebenen Bilder, wo mehre Rundzellenschichten, die bis auf die äußerste nekrotisch waren, die verschiedenen Versuche des normalen Gewebes demonstrieren, die vordringende Nekrose aufzuhalten. *Mit der gelungenen Demarkation der Salvarsannekrose durch einen mächtigen Leukozytenwall erreicht das erste oder nekrotische Stadium der Gewebsveränderungen sein Ende.* Die Dauer dieses Stadiums ist in jedem Fall verschieden und nicht nur von der Wirkungsstärke des Salvarsans, sondern auch von der individuellen Widerstandsfähigkeit des Organismus abhängig.

Besondere Erwähung verdienen noch die *Veränderungen an den Gefäßen und Nerven.* Trifft die vordringende Nekrose auf größere Gefäße, so werden auch deren Wände nekrotisch; am 10. Tage konnte ich bei meinen Tierversuchen typische Thrombosenbildung feststellen. Ich erinnere hier an den Fall von *Martius*, bei dem von einer Thrombose der Beckenvenen aus eine tödliche Lungenembolie auftrat. Gelangen Nerven in den

Bereich der Nekrose, so werden auch sie von ihr ergriffen, große Nervenstämme nur auf der der Nekrose zugekehrten Seite; man konnte dann in ihnen drei Schichten unterscheiden: gesundes Gewebe, zellige Demarkation, nekrotisches Nervengewebe. Ein solches Bild hatte ich im Fall III am Nervus ischiadicus, bei dem schon klinisch anfallsweise auftretende Neuralgien, Parästhesien und motorische Störungen im rechten Nervus peroneus beobachtet worden waren.

Auch die **Haut** kann der Nekrose verfallen, und zwar direkt oder indirekt. Wird das Salvarsan oberflächlich injiziert so wird sie durch die Nähe der Arznei direkt nekrotisch; indirekt tritt dies ein, wenn von einem tiefen Depot aus die sie versorgenden Gefäße und Nerven vernichtet worden sind. So können größere Stücke der Haut absterben und sich ein Sequester mit einer typischen Demarkationslinie bilden. Andererseits kann auch der Stichkanal der Injektionsnadel nekrotisch werden und zu einer Fistelbildung führen.

Schon im ersten Stadium kann es in dem nekrotischen Bezirk zu einer *Ablagerung von phosphorsaurem Kalk* kommen, die ich bei Tieren schon 6 Tage nach der Injektion gesehen habe; beim Menschen konnte ich sie freilich erst nach 30 Tagen nachweisen. Die Menge, Lage, Größe der Körner des Kalkes war in den einzelnen Fällen sehr verschieden; bestimmte Bedingungen dafür konnte ich nicht feststellen.

2. Die chronische Entzündung.

Auf das akute nekrotische Stadium folgt eine meist sehr lange dauernde Zeit der chronischen Entzündung, die durch die *Bildung von Granulationsgewebe* ausgezeichnet ist. Dies bildet sich im peripheren Teil der Rundzelleninfiltration und besteht hauptsächlich aus großkernigen Rundzellen, Epitheloidzellen, mononucleären Lymphozyten neben Fibroblasten, eosinophilen und Plasmazellen und einigen Mastzellen. Dies Gewebe nimmt nun den weiteren Kampf mit den nekrotischen Massen auf und sucht sie auf jede ihm mögliche Art zu beseitigen. Wir finden in ihm zahlreich *Pigmentzellen,* die Blut, Lipoide oder feine Salvarsankörnchen enthalten, ferner *Riesenzellen*, deren Bildung aus gewucherten Kernen atrophischer Muskelfasern ich an



Serienschnitten verfolgen konnte und auf die ich später noch genauer zurückkomme. Das gleiche Granulationsgewebe bildet sich auch an degenerierten *Nerven* und nimmt die Organisation der Gefäßthromben auf; auch Endothel und Adventitia gesunder *Gefäße* der nächsten Umgebung beteiligen sich daran und schicken feine neue Kapillaren in die jungen Granulationen hinein. Die *Lymphgefäße,* die schon im ersten Stadium die Resorption des gelösten Salvarsans vorgenommen hatten, kommen durch den Reiz des Mittels in den Zustand einer chronischen Lymphangitis: das Endothel wuchert stark, desquamiert und bildet gleichfalls Riesenzellen, die das ungelöste Salvarsan in sich aufnehmen. Die jungen Granulationen mit allen ihren verschiedenen Zellen dringen nun in den meisten Fällen ganz allmählich im Laufe vieler Wochen, ja sogar Monate, nach dem nekrotischen Zentrum zu vor und bewirken eine Regeneration, die ich als drittes Stadium der Gewebsveränderungen bezeichnet habe. Der weitere Verlauf kann aber auch ein anderer sein: besonders wenn die Haut nekrotisch geworden ist oder sich Fisteln gebildet haben, entstehen oft große *Geschwüre und Abszesse*, die, sekundär infiizert, lange eitern und bekanntlich eine sehr geringe Tendenz zur Heilung haben. Es kann aber auch in der Nekrose eine Eiterung auftreten, ohne daß eine Fistel, also eine Kommunikation mit der Außenwelt, vorhanden ist; ich habe derartige Fälle beobachet, und bei allen fiel die bakteriologische Untersuchung negativ aus. Bricht ein solcher Abszeß durch oder wird er inzidiert, so entstehen gleichfalls Geschwüre. Der Inhalt solcher Abszesse besteht hauptsächlich aus zerfallenen polynukleären Leukozyten und einer nicht färbbaren strukturlosen Detritusmasse; mitunter finden sich darin Salvarsankörner und größere nekrotische Gewebsstücke. Die Geschwürsränder, die meist stark unterminiert sind, bestehen aus einem dicken Granulationsgewebe und gewuchertem Epithel; den gleichen Bau hat der Grund der Geschwüre und die Wand der Fisteln. Bisweilen wird die ganze nekrotische Masse durch eine demarkierende Eiterung sequestriert und im ganzen abgestossen (*Motegi*).

3. Die Regeneration.

Das *Granulationsgewebe* dringt nun allmählich gegen das



Zentrum vor und resorbiert dabei die nekrotischen Massen und übrig gebliebenen Salvarsankörner (Fig. 1). In seiner Umgebung ist immer noch ein mehr oder weniger starkes, meist circumscriptes *entzündliches Ödem* vorhanden. Von den Bestandteilen des nekrotischen Zentrums bleibt nur der in den ersten Stadien abgelagerte *phosphorsaure Kalk* übrig, der dann meist in zahlreichen, zerstreut liegenden Haufen zwischen dem Granulationsgewebe liegt. In diesem Stadium finden sich auch zahlreiche feine *Lipoidkörnchen* in den verschiedenen Zellen, besonders den epitheloiden, lymphoiden Zellen und den Fibroblasten, seltener in dem nekrotischen Gewebe. Es handelt sich, wie wir oben nachgewiesen haben, um Cholesterinester und Cholesterin-Fettsäuregemische, die meiner Meinung nach durch lipoide Degeneration der Zellen entstehen. Ferner sind zahlreche *Pigmentzellen* vorhanden, die Blutpigment, Lipoide oder feine Salvarsankörnchen enthalten; *die Hauptmasse des Salvarsans wird aber von den Fremdkörperriesenzellen fortgeschafft.* Diese entstehen im Granulationsgewebe, aus den Kernen atrophischer Muskelfasern und aus gewucherten Lymphendothelien, beim Menschen meist erst im Stadium der Regeneration, während ich sie bei Tieren schon am 7. Tage nach der Injektion nachweisen konnte. Die Art der Resorption des Salvarsans werden wir später genauer besprechen. Daneben beteiligen sich die Fremdkörpenriesenzellen natürlich auch an der Fortschaffung der nekrotischen Massen und des Kalkes, indem sie diese umlagern und allmählich resorbieren.

4. Die Vernarbung.

Schon während der Entwicklung der Granulationen kann man *peripher eine Wucherung des Bindegewebes* beobachten. Ist das Salvarsandepot und sein weiter nekrotischer Hof durch das *Granulationsgewebe* vollständig resorbiert, so *wandelt* auch dies *sich allmählich in derbes Bindegewebe um.* Derselbe Vorgang spielt sich an den nekrotischen *Nerven* und thrombosierten *Gefäßen* ab — überall haben wir Bindegewebe. Untersucht man eine Induration in diesem vierten Stadium, so hat man vollkommen das Bild eines Fibroms vor sich (Fig. 3). Das jüngste Bindegewebe im Zentrum ist gewöhnlich noch zellreich, während wir peripher



fast nur Fasern sehen, die bisweilen hyalin degenerieren. Beim Tier konnte ich die Bindegewebsentwicklung gleichfalls viel früher als beim Menschen, schon am 15. Tage nach der Injektion, feststellen. Bei der Vernarbung findet auch eine deutliche *Regeneration des Muskelgewebes* statt, während ich diese am Nervengewebe nicht beobachten konnte. Auffallend waren schließlich noch zahlreiche *erweiterte Lymphräume und -gefäße*, die sich wegen der bedeutenden Resorptionsvorgänge und entzündlichen *Ödems* gebildet hatten.

Die *Dauer* der *einzelnen Stadien* läßt sich beim Menschen, wie wir schon mehrfach angedeutet haben, nur ganz ungefähr angeben. Die *Gewebsnekrose* erreicht etwa *nach 14 Tagen ihren Höhepunkt und bleibt dann 100—150 Tage stationär*; in dieser Zeit spielt sich peripher die *chronische Entzündung* ab. Dann erst beginnt die Resorption der Nekrosen und die *Regeneration*, die in meinen Fällen *frühestens nach 350 Tagen beendet* war. Die *Vernarbung* dauerte *wenigstens bis zum 400. Tage*, bleibt aber noch Jahre lang als derber Knoten bestehen.

b. Das Schicksal des Salvarsans.

I. Das mikroskopische Verhalten des Salvarsans.

Das Salvarsan bildet im Gewebsinneren gelbbräunliche, kristallähnliche, bald grobe, bald feine *Körner*, die verschiedenes Lichtberechnungsvermögen zeigen. In Präparaten, die bald nach der Injektion gewonnen worden sind, findet man zahlreiche feine glänzende hellgelbe Körner, während man später mehr grobe, matte dunkelbraune Klumpen antrifft.

Den *Farbstoffen* gegenüber verhalten sich die Salvarsankörner folgendermassen: sie werden durch Hämatoxylin-Eosin schön gelblichrot, durch Alaunkarmin und Lithionkarmin leicht rötlichgelb, durch Pikrofuchsin braungelb und durch Nilblau dunkelblau gefärbt; mit Scharlachrot und Sudan III sind sie nicht färbbar. Als *spezifische Reaktionen* sind aufzufassen die rötlich-dunkelbraune Färbung mit *Paradimethylamidobenzaldehyd* nach *Motegi* und die von mir angegebene gelblich-dunkelbraune Färbung mit *Schwefelwasserstoff*.



2. Die Resorption des Salvarsans.

Das frisch injizierte Salvarsan gelangt zunächst in das interstitielle Bindegewebe, und hier werden seine *flüssigen Bestandteile in die Lymphspalten aufgenommen.* Die feinsten Salvarsankörnchen gehen mit diesem Flüssigkeitsstrom mit, während die gröberen wie auf einem Filter zurückbleiben und an der Injektionstelle ihre furchtbare nekrotisierende Wirkung entfalten. Aber auch das resorbierte Salvarsan reizt die Lymphendothelien und ruft eine chronische Lymphangitis hervor. Die Schnelligkeit der Resorption ist nicht nur individuell verschieden, sondern auch von verschiedenen anderen Momenten abhängig: zunächst der Lösungsweise des Salvarsans — die Lösung nach *Wechselmann* ergibt feinere Körner als die nach *Tanaka* — ferner der Injektionsart — bei subcutaner schneller als bei intramuskulärer — und der Nachbehandlung, ob mit oder ohne Massage. *Diesem ersten Stadium der Resorption,* in dem nur die flüssigen Bestandteile von den Lymphräumen aufgenommen werden, *folgt ein zweites,* welches zeitlich mit der chronischen Gewebsentzündung zusammenfällt. Während dieser langen Zeit findet *keine oder nur eine ganz geringe Resorption des zurückgebliebenen Salvarsans* statt, da dies von einer dicken nekrotischen Schicht umgeben ist. Kommt es jetzt zur Abszeßbildung mit spontanem Durchbruch oder künstlicher Inzision, so geht mit dem abfließenden Eiter auch das zurückgebliebene Salvarsan verloren. In diesem Stadium scheint auch *eine chemische Umsetzung des Mittels* vor sich zu gehen, die schon mikroskopisch daran zu erkennen ist, daß die vorher glänzenden feinen kristallähnlichen Substanzen zu groben, matten, dunkelbraunen Klumpen werden, die schwerer löslich sind. *Mit der Regeneration des Gewebes setzt das dritte Stadium der Resorption ein, die Fortschaffung der schwer löslichen Salvarsanklumpen, und zwar durch Bestandteile des Granulationsgewebes, insbesondere die Riesenzellen* (Fig. 2). Wir haben verschiedene Arten von Riesenzellen kennen gelernt. Die eigentlichen Fremdkörperriesenzellen bilden sich im Granulationsgewebe, umlagern die großen Salvarsankörner, oft von allen Seiten, so daß das Bild eines



Rosenkranzes entsteht, und nehmen diese dann allmählich in ihr Protoplasma auf, wo sie verschwinden, d. h. assimiliert werden. Andere Riesenzellen bilden sich aus den gewucherten Endothelien chronisch entzündeter Lymphgefässe und verarbeiten das hierhin gelangte Salvarsan in gleicher Weise. Eine dritte Art von Riesenzellen entsteht aus den gewucherten Kernen atrophischer Muskelzellen. Aber auch die gewöhnlichen Wanderzellen des Granulationsgewebes können sich an der Resorption beteiligen und werden so zu den oben beschriebenen Salvarsanpigmentzellen. Alle diese Zellen zerfallen nach einer gewissen Zeit, ihre gelösten Bestandteile werden dann auf dem Lymphwege vom Körper aufgenommen.

Dies dritte Stadium der Resorption, d. h. die Beseitigung der größeren Salvarsankörner durch phagozytere Zellelemente, konnte ich bei meinen Tierexperimenten schon am 60. Tage nach der Injektion beobachten. *Beim Menschen fand ich die ersten Riesenzellen erst nach etwa 300 Tagen* und ihre Wirkungsdauer betrug etwa 100 Tage, so daß man von einem *völligen Schwund des eingespritzten Mittels von der Injektionsstelle erst nach etwa 400 Tagen* sprechen konnte.

Interessant ist das Ergebnis der letzten Tierexperimente, daß auch die alten unlöslichen Salvarsankörner noch eine nekrotisierende Wirkung besitzen, die freilich etwas schwächer ist als die des frisch gelösten Mittels. Da die Resorption aber im dritten Stadium eine sehr langsame ist, tritt diese Wirkung an einem alten Salvarsandepot nicht mehr auf.

3. Die Erzeugung von Lungenembolien nach Salvarsaninjektionen.

Es ist lange bekannt, daß nach Quecksilberinjektionen Lungenembolien entstehen können. *Ijiri* beispielsweise hat Hydrarg. salicylic. als 10% Paraffinemulsion Kaninchen direkt in die Ohrvenen gespritzt und danach zahlreiche Lungenembolien festgestellt; bei dem gleichen Versuch mit einer Salvarsanemulsion hat er jedoch nur akute entzündliche Prozesse und Nekrosenbildungen an den Gefäßwänden der Lungen beobachten können. Ich habe bei meinen Versuchen Derartiges nicht feststellen können und erkläre mir dies folgendermaßen: Wenn im ersten Stadium der Resorption feine Salvarsankörner auf dem

Lymphwege in das Blut gelangen, so werden sie in dem leicht alkalischen Blut schnell gelöst; bleiben wirklich feine Salvarsankörner in den Lungenkapillaren stecken, so werden sie von dem hier lebhaft zirkulierenden Blutstrom bald wieder abgelöst. Die Bildung von Lungenembolien nach subkutanen oder intramuskulären Salvarsaninjektionen halte ich demnach für ausgeschlossen.

4. Die Ausscheidung des Salvarsans.

Muto und *Sanno* haben den Harn von Patienten nach intramuskulärer Einverleibung von Salvarsan genau und quantitativ untersucht. Nach intramuskulärer Injektion von 0·2—0·3 des Mittels dauert die *Arsenausscheidung im Harn 8—12 Tage, das Maximum der Ausscheidung wird am 4.—5. Tage erreicht, und die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Arsens beträgt 60—70% der Zufuhr.* Während der Arsenausscheidung wird die Zahl der Spirillen bedeutend reduziert, das Krankheitsbild bessert sich rasch, auch nimmt die Zahl der roten Blutzellen im Anfang schnell zu. *Fischer* und *Hoppe* konnten im Harn frühestens 8 Tage, spätestens 13 Tage nach der Injektion Arsen nur noch spärlich nachweisen. *Motegi* erhielt mit seiner Paradimethylamidobenzaldehydprobe im großen und ganzen dasselbe Resultat wid *Muto* und *Sanno.* Ich habe nur bei einem Fall (7.) am 14. Tage nach der Injektion den Urin untersucht und noch eine spärliche Arsenreaktion vorgefunden; später blieb sie immer negativ. Die Ausscheidung des Salvarsans im zweiten und dritten Stadium geht so langsam und spärlich vor sich, daß man keine Spur des Mittels im Harn nachweisen kann.

Das *Ergebnis dieser Arbeit* ist, kurz zusammengefaßt, folgendes:

1. Das Salvarsan erzeugt an der Injektionsstelle eine weitgehende Nekrose, die sich über alle Gewebe erstreckt und schließlich nach etwa 14 Tagen unter akut entzündlichen Erscheinungen durch einen starken Leukozytenwall von dem gesunden Gewebe abgegrenzt wird. Um die Nekrose bildet sich chronisch entzündliches Granulationsgewebe, welches langsam zentral vordringt und die abgestorbenen Massen resorbiert. Dieser Regeneration,

die frühestens nach etwa 350 Tagen beendet ist, folgt eine Vernarbung.

2. Bei der Beseitigung des Salvarsans von der Injektionsstelle kann man 3 Stadien unterscheiden. In dem ersten, der Gewebsnekrose entsprechenden Stadium wird das gelöste Salvarsan und die feinsten Körner in die Lymphgefäße aufgenommen, zum größten Teil aber wieder im Harn ausgeschieden; nur eine geringe Menge bleibt im Körper. Im zweiten Stadium, während dessen sich die chronische Gewebsentzündung abspielt, wird das Salvarsan, welches sich allmählich in grobe, schwer lösliche trübe Körner verwandelt, gar nicht oder nur in sehr geringer Menge resorbiert. Bei Abszeßbildung wird sogar das meiste mit dem Eiter nach außen entleert. Im dritten Stadium werden die groben, an der Injektionsstelle verbliebenen Salvarsankörner von den Elementen des Granulationsgewebes, besonders den Riesenzellen, zerkleinert und aufgelöst. Die Zeit bis zur totalen Resorption beträgt nach meinen Untersuchungen beim Menschen mindestens 400 Tage.

Literatur.

1. Ehrlich-Hata. Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1910. — 2. Fischer, B. Ärztlicher Verein in Frankfurt a. M. Sept. 1910. Münch. med. Woch. 1910. p. 2495. — 3. Orth, J. 82. Vers. deutscher Naturf. u. Ärzte in Königsberg im Sept. 1910. D. med. Woch. 1910. p. 1903. — 4. Herxheimer u. Reinke. Über den Einfluß des Ehrlich-Hataschen Mittels auf die Spirochaeten bei kongenitaler Syphilis. Deutsch. med. Woch. 1910. — 5. Busse. Veränderungen der Glutäalmuskulatur durch Ehrlich-Hata 606. Deutsch. med. Wochenschr. 1910. p. 2172. — 6. Martius. Über die lokalen Wirkungen von Ehrlich-Hata 606 am Orte der Injektion. Münch. mediz. Wochenschr. 1910. p. 5152. — 7. Takahashi, A. Über das Schicksal von Salvarsan am Injektionsorte. Japanisch. Zeitschr. für Derm. u. Urologie 1911. — 8. Scholtz und Salzberger. Über die lokale Wirkung des Salvarsans auf das Gewebe und seine Resorption bei subkutaner Injektion. Arch. f. Derm. u. Syph. 1911. p. 162. — 9. Muto und Sanno. Arsenausscheidung im Harn bei intramuskulärer Einverleibung von Salvarsan. Med. Zeitschr. zu Tokio. 1911. — 10. Fischer und Hoppe. Das Verhalten des Ehrlich-Hataschen Präparates im menschlichen Körper. Münch. med. W. 1910. p. 1531. — 11. Motegi. Lokale Gewebsveränderungen bei Salvarsansuspension. Japanische Zeitschrift f. Chirurgie. 1910. — 12. Ijiri. Experimentelle Versuche der Lungenembolie des Salvarsans. Japanische Zeitschr. f. Derm. und Urologie 1912.

Literatur über Quecksilber.

13. Allgeyer. Veränderungen im menschlichen Muskel nach Kalomelinjektion. Archiv f. Derm. u. Syphilis. Bd. LV. p. 3. 1901. — 14. Audry. Histologie d'une induration consécutive à des injections de



calomel pratiquées trois ans auparavant. Journal des maladies cutanées et syph. 1901. p. 373. — 15. Balzer. Über die lokalen Veränderungen nach Injektion unlöslicher Quecksilbersalze. Ref. Arch. f. Derm. et Syph. Bd. XIX. 1887. — 16. Borg. Des réactions locales consécutives aux injektions intramusculaires d'uile grise. Annales des malad. vénér. 1908. p. 239. — 17. Brissy. Recherches experimentales sur les injections intramusculaires d'huile grise. Thèse pour le doctorat en dedecins Paris 1907. — 18. Chotzen. Gewebsveränderungen bei subkutaner Kalomelinjektion. Arch. f. Derm. u. Syphilis. Bd. XX. 1888. p. 103. Bd. LXI. 1902. p. 420. — 19. Dohi, S. Über die lokalen Veränderungen nach Injektion unlöslicher Quecksilberpräparate, insbesondere des grauen Öles. Derm. Zeitschr. Bd. XVI. Heft I. 1908. — 20. Harttung. Die Verwendung des Oleum cinereum benzoatum (Neisser) zur Syphilisbehandlung. Vierteljahrsschrift f. Derm. u. Syph. 1888. p. 369. — 21. Jadassohn u. Zeising. Einspritzungen von Salizyl- und Thymolquecksilber zur Syphilisbehandlung. Vierteljahrsschrift für Derm. u. Syph. 1888. p. 809. — 22. Jullien. Les injektions de calomel dans le traitement de la syphilis. Annales de derm. et de syphil. 1896. p. 171. — 23. Klien. Ein Fall von Intoxikation nach Injektion von Oleum cinereum. Deutsch. med. Woch. 1893. p. 745. — 24. Lukasiewicz. Intoxikation durch subkutane Injektion von Oleum cinereum. Wien. kl. Wochenschr. 1889. p. 573—594. — 25. Ménétrier et Bouchard. Stomatite intense et recidivante produite par une injektion mercurielle insoluble, faite cinq mois auparavant. Bulletin et Memoires de la Société Médicale des Hôpitaux. 26. Juni 1906. — 26. Pezzoli. Zur Kenntnis der lokalen Veränderungen nach intramuskulären Injektionen von Hydr. salicylicum. Wien. klin. Wochenschr. 1902. p. 1360. — 27. Sakurane. Über das Schicksal subkutan injizierter Substanzen, insbesondere des Paraffins. Arch. f. Derm. u. Syphilis. Bd. LXXX. 1906. p. 401. — 28. Welander. Zur Frage der Behandlung der Syphilis mit Injektion von Salizylsäure-Quecksilber und mit Merkuriolöl. Arch. f. Derm. u. Syphilis Bd. LXXXVII. 1907. — 29. Wolters. Über die lokalen Veränderungen nach intramuskulärer Injektion unlöslicher Quecksilberpräparate. Arch. f. Derm. u. Syphilis. Bd. XXXII. 1895. p. 149. Bd. XXXIX. 1897. p. 163. — 30. Zieler. Über die Anwendung des grauen Öles (Oleum cinereum) zur Syphilisbehandlung. Arch. f. Derm. u. Syphilis. Bd. LXXXVIII. 1907. p. 113.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XVII.

Fig. 1. Die Gewebsveränderung der Salvarsaninduration am 309. Tage nach der Injektion. *A.* Zurückgebliebene Arzeneikörner. *B.* Gewucherte Bindegewebsfasern. *G.* Granulationsgewebe. *R. Z.* Fremdkörperriesenzellen.

Fig. 2. Starke Vergrößerung der Fig. 1. *A.* Arzneikörner. *R. Z.* Riesenzellen mit aufgenommenen Arzneikörnern.

Fig. 3. Das vernarbte Gewebe der Salvarsaninduration am 402. Tage nach der intramuskulären Einspritzung. *B.* Gewucherte Bindegewebsfasern. *G.* Neugebildete Gefäße. *K.* Kalkablagerung. *R.* Rundzelleninfiltration.

Eingelaufen am 27. Februar 1914.



Fig 1

B
Rz
G
A

Fig. 2

A
Rz

Fig. 3

R
K
B
G

Takahashi: Das Schicksal von instramusk. od. subkutan injizierten unlösl. Arzneien, spez. des Salvarsans.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Über einen Fall von eigenartig lokalisierten Syringomen in Kombination mit anderen Entwicklungsanomalien.

Von Dr. **Max Winkler** (Luzern).

Seit meiner letzten Mitteilung [1]) über die Syringome im Jahre 1907 haben sich die Stimmen zu Gunsten der epithelialen Abstammung dieser Geschwulstform gemehrt, während die endotheliomatöse Theorie mehr und mehr an Boden verloren zu haben scheint. So sieht Dohi [2]) die Syringome als aus verlagerten Schweißdrüsenkeimen entstanden an. Ebenso sprechen sich Riehl,[3]) Sutton und Dennic,[4]) Sequeira,[5]) Joseph und Siebert[6]) für die epitheliale Genese der Syringome aus. Neuestens kommen auch Ricker und Schwalb[7]) in ihrer Monographie „die Geschwülste der Hautdrüsen" auf Grund eingehenden Literaturstudiums zum Schlusse, „daß die Syringome einen wohl charakterisierten Typ der fibroepithelialen Geschwülste der Schweißdrüsenausführungsgänge darstellen."

Die nachfolgende kasuistische Mitteilung rechtfertigt sich wohl wegen der eigenartigen Lokalisation der Affektion am

---

[1]) Winkler, M. Weitere kasuistische Beiträge zu den multiplen symmetrischen Gesichtsnaevi. Archiv f. Dermatologie und Syphilis. 1907. Bd. LXXXVI.

[2]) Dohi. Über das sogenannte Lymphangioma tuberosum multiplex. Archiv für Dermat. u. Syph. Bd. LXXXVIII.

[3]) Riehl. Verhandlungen der Wiener dermat. Gesellschaft. 7. Mai 1913. Archiv f. Dermat. u. Syphilis. Bd. CXVII. p. 108.

[4]) Sutton und Dennic. The Journal of the American medical Association. 1912. p. 333.

[5]) Sequeira. Verhandlungen der Royal Society of Medecine. 13. März 1913. Referat: Archiv f. Dermat. u. Syphilis. Bd. CXV. p. 1033.

[6]) Joseph und Siebert. Dermatologische Wochenschrift. Nr. 15. p. 421. Bd. LVI.

[7]) Ricker und Schwalb. Die Geschwülste der Hautdrüsen. Berlin 1914. Verlag S. Karger.



Skrotum und Penis und wegen des gleichzeitigen Vorhandenseins anderer Entwicklungsanomalien.

Am 17. März 1913 konsultierte mich ein 22jähriger Landarbeiter wegen einer eigentümlichen Affektion am Skrotum und am Penis. Der Patient machte folgende Angaben:

Vor einigen Jahren sollen am Skrotum und an der Peniswurzel besonders der unteren Seite gelbliche Knötchen aufgetreten sein, an denen sich von Zeit zu Zeit vereinzelt eine leichte Entzündung einstellte, die den Patienten während mehrerer Tage belästigte, um dann allmählich spontan abzuklingen. Patient will stets schwächlich gewesen sein. Schwerere Krankheiten will er indessen nicht durchgemacht haben. In der Familie ist ihm von einer ähnlichen Affektion nichts bekannt. Eltern und Geschwister sollen gesund sein. Bei der Rekrutierung ist Patient nicht diensttauglich befunden worden.

Schlank gewachsener, blasser, etwas schwächlich aussehender junger Mann. Stimmbruch nicht erfolgt. Schnurrbart und Bart fehlen. Achselhaare und Schamhaare sehr spärlich entwickelt. Testikel sehr klein, unentwickelt wie bei einem Knaben. Penis ebenfalls klein.

An der Skrotalhaut und auf der unteren Seite des Penis im hintersten Teile nahe der Wurzel sind eine große Zahl gelblicher Knötchen von verschiedener Größe zu konstatieren. Die größten erreichen fast den Umfang eines kleinen Kirschkerns, die kleineren sind stecknadelkopfgroß und noch kleiner. Die größeren Knötchen haben einen ausgesprochen gelblichen Farbenton, während die kleineern gelbweißlich sind. An einem Knötchen am Skrotum findet sich eine leichte Entzündung im Sinne einer Follikulitis.

Auf den ersten Blick machte die Affektion den Eindruck von Talgdrüsenretentionszysten. Es wurde nun versuchsweise die Epidermis und die oberste Kutisschicht über einem der größeren Knötchen eingeritzt und es konnte dann ein weißes kleines Kügelchen vom Charakter eines minimalen Atheroms herausgequetscht werden. Dieser Versuch ließ sich an allen größeren Knötchen wiederholen. Beim Zerdrücken des Knötchens zeigte sich eine atheromähnliche Masse. Da eine bestimmte Diagnose nicht gestellt werden konnte, wurde ein Stück von der Skrotalhaut exzidiert und in eine Serie zerlegt.

Der histologische Befund war nun in der Beziehung überraschend, daß sich neben den großen Zysten typische Veränderungen vom Charakter des Syringoms nachweisen ließen. Herr Professor Jadassohn in Bern, dem ich die Schnitte vorlegte, bestätigte die Diagnose und spreche ich ihm auch an dieser Stelle für die freundliche Durchsicht der Präparate und



die dabei erhaltenen Anregungen meinen verbindlichsten Dank aus.

Histologischer Befund. Epidermis unverändert. Nur zeigt sich in den mittleren Partien, über den weiter unten zu beschreibenden Zysten, eine leichte Verschmälerung. In den Basalzellen findet sich eine ziemlich starke Pigmentierung.

In der Kutis fallen zunächst die großen Zysten auf, die schon makroskopisch sichtbar sind und die den im klinischen Teil beschriebenen atheromähnlichen Knötchen entsprechen. Daneben sind stellenweise Veränderungen zu konstatieren, die in dem Geübten sofort den Eindruck des Syringoms erwecken. Es handelt sich bei letzteren um Zellstränge und Zellkugeln. Die Zellkugeln lassen meistens größere und kleinere Zysten mit kolloidähnlichem Inhalte erkennen, Veränderungen, die schon längst als charakteristisch für Syringom anerkannt sind. Das Bindegewebe ist im Bereiche dieser Neubildung vermehrt und kompakter als in der Umgebung.

Was den Zusammenhang dieser Syringome mit Schweißdrüsenausführungsgängen betrifft, so konnten an zwei Stellen Befunde erhoben werden, die neuerdings zu Gunsten der Abstammung von den Schweißdrüsenausführungsgängen sprechen.

An einer Stelle kann man deutlich sehen, wie ein mit der Schweißdrüse in Zusammenhang stehender Gang in den oberen Kutispartien in die epitheliale Wand einer Syringomzyste übergeht. Allerdings kann dieser Gang von der Zyste aus nicht weiter gegen die Epidermis zu verfolgt werden. Aber das kann, da die Serie nicht ganz lückenlos gelungen ist, der Beobachtung entgangen sein.

An einer zweiten Stelle läßt sich ein Schweißdrüsengang von der Epidermis her deutlich nach der Tiefe zu verfolgen und man sieht, wie auch dieser Gang in das Epithel einer Zyste übergeht. Von der Zyste aus läßt sich der Gang nach den Schweißdrüsen zu nicht mehr weiter verfolgen.

Was nun die großen Zysten betrifft, so sind sie in den einzelnen Schnitten teils in der Einzahl, teils in der Mehrzahl (2—4) zu konstatieren. Die größten sind leer, die kleineren zeigen einen bei van Gieson-Färbung graugelblich, bei Hämalaun-Eosinfärbung rötlich gefärbten Inhalt mit z. T.



konzentrischer Schichtung. Die Zystenwand wird von 2—3 Zellagen von Epithel gebildet. Diese Zellen sind stark abgeplattet und enthalten stellenweise reichlich Keratohyalin. Um die Epithelwand herum findet sich eine bindegewebige Hülle von dichten Bindegewebsfasern.

Ein eigenartiger Befund konnte an eben solchen, etwas kleineren Zysten erhoben werden. Es zeigt sich, daß die Zyste nur zum Teil mit der oben beschriebenen Masse gefüllt ist, während der Rest von einem sehr zellreichen Bindegewebe eingenommen wird. An der ganzen Zyste ist die epitheliale Wand verschwunden. An deren Stelle zeigt sich überall wucherndes Bindegewebe in Form von epithelioiden und Riesenzellen, die als Fremdkörperriesenzellen zu deuten sind. Diese Riesenzellen zeichnen sich durch ihre Größe und den Kernreichtum aus. Es können darin 20 und mehr Kerne gezählt werden, die z. T. exzentrisch gelegen, z. T. regellos über die Zellen verteilt sind. Die Riesenzellen scheinen bindegewebigen Ursprungs zu sein und man kann wohl annehmen, daß sie hauptsächlich an der Zerstörung des Zysteninhaltes beteiligt waren. Zwischen die epithelioiden Zellen sind auch Rundzellen in mäßiger Zahl eingelagert. Die Genese der Riesenzellen läßt sich folgendermaßen erklären. Durch irgendeinen entzündlichen Prozeß oder durch Druckwirkung geht die epitheliale Wand zu grunde. Das anliegende Bindegewebe gerät in Wucherung, die Bindegewebszellen legen sich dem Zysteninhalt an, umschließen Teile des letzteren und die Riesenzellbildung ist da.

Es ist nun noch die Frage zu prüfen, woher diese großen Zysten ihren Ursprung nehmen. Es kommen dabei differentialdiagnostisch in Betracht: die Atherome, die Follikularzysten und die Milien.

Für Atherom sprechen die klinisch leicht zu bewerkstelligende Herauspräparierung der Geschwülstchen, die sich nach Einritzen der Epidermis und der obersten Kutisschichten wie Atherome herausquetschen lassen; die gelblichweiße bis gelbliche Farbe — vielleicht für Atherome zu gelb — und der Inhalt der Zysten, der krümelig bis breiig ist. Mit van Gieson färbt sich der Inhalt nicht deutlich gelb, was gegen Milien und mehr für Atherom zu sprechen scheint. Auch die



Lokalisation am Skrotum ist eher im Sinne des Atheroms zu verwerten. Was gegen Atherom spricht, ist das Fehlen des Papillarkörpers. Letzteres würde eher für Follikularzyste mit Degenerationserscheinungen sprechen. Man hat an einzelnen Stellen den Eindruck, als wenn diese Zysten ihren Ursprung aus zugrunde gegangenen oder fehlerhaft entwickelten Haarbälgen nähmen, aber etwas Sicheres läßt sich hierüber nicht aussagen. Was endlich die Milien betrifft, so würde das Fehlen eines sicheren Zusammenhanges mit dem Follikel- oder Schweißdrüsenapparat für diese Diagnose sprechen. Dagegen sprechen der krümelige Inhalt und die Farbe desselben bei van Gieson-Färbung. Eine sichere Entscheidung läßt sich also nicht treffen und können wir nur von atheromähnlicher Zystenbildung in der Kutis sprechen.

Wir hätten also bei unserem Falle die Kombination einer mangelhaften Entwicklung der Sexualorgane (Testikel und Penis) und der damit zusammenhängende Mangel des Stimmbruches und der Haarentwicklung einerseits, der Syringome und der atheromähnlichen Zystenbildung andererseits, ein Befund, der für eine fehlerhafte Keimanlage spricht, bei welcher verschiedene Organsysteme betroffen worden sind. Diese Kombination ist interessant und spricht für die schon oft betonte Annahme, daß es sich bei den Syringomen um Entwicklungsanomalien handelt, in gleicher Weise, wie solche auch für die anderen naevusartigen Geschwülste angenommen werden.

Eingelaufen am 5. März 1914.



Aus der dermatologischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses in Berlin (dirig. Arzt: Prof. Dr. Buschke).

Zur Kenntnis der hyperkeratotisch-vesikulösen Exantheme bei Gonorrhoe.

Von Prof. Dr. **A. Buschke**

und Dr. **Max Josef Michael,**
Assistenzarzt.

Seit Vidals erster einschlägiger Mitteilung und Buschkes erster zusammenfassender Darstellung der gonorrhoischen und speziell auch der hyperkeratotischen Exantheme sind eine ganze Reihe von Einzelmitteilungen erfolgt. Während Buschke dem hyperkeratotischen Exanthem unter den 4 von ihm unterschiedenen und von den andern Autoren anerkannten Gruppen ursprünglich eine Sonderstellung hinsichtlich Genese, anatomischem Aufbau und Einheitlichkeit der klinischen Erscheinungen einräumte, kommt B. auf Grund eigener Beobachtungen sowie der der übrigen Autoren später zu einem andern Resultat. Im Abschnitt über gonorrhoische Exantheme im Handbuch der Geschlechtskrankeiten, Bd. II, sieht B. eine entzündliche papulöse oder vesikulöse Affektion als das Primäre an und glaubt, daß eine scharfe Absonderung von entzündlichen Formen nicht möglich ist, da einerseits Übergänge, andrerseits Kombinationen mit ihnen vorkommen. Nach ihm sind Arning und Meyer-Delius zu demselben Resultat gekommen, indem sie den Übergang von Bläschen in die so charakteristischen Hornkegel direkt verfolgen konnten. Ferner bestätigt eine Mitteilung von Sobotka die spätere Auffassung Bs. Die Mitteilung eines weiteren Falls, in dem diese Entwicklung direkt zu verfolgen war, dürfte zusammen mit 2 andern gleichzeitig beobachteten Fällen von gonorrhoischem Exanthem wegen vieler Einzelheiten im Verlauf nicht bloß kasuistisches Interesse haben.



Fall 1. Fünfundzwanzigjähriger Arbeiter aus gesunder Familie, früher stets gesund. 1910 weicher Schanker, lokal behandelt. Keine späteren Haut- oder Drüsenveränderungen.

Vor 4 Jahren Tripper ohne Komplikationen, spez. ohne Gelenkbeschwerden.

Seit 14 Wochen besteht Ausfluß aus der Harnröhre, sowie heftige Schmerzen in Hand und Fuß und den Schultergelenken. Er wurde deswegen in einer Privatklinik 11 Wochen mit Schwitzen und Packungen der Gelenke behandelt, dagegen fand keine lokale Behandlung des Trippers statt. Wann der jetzt bestehende Ausschlag aufgetreten ist, vermag Patient nicht anzugeben, weiß jedoch bestimmt, daß er erst im Verlaufe des Leidens auftrat. Patient ließ sich dann 3 Wochen zu Hause weiter mit Umschlägen behandeln und sucht jetzt wegen zunehmender Gelenkschmerzen und Versteifungen das Krankenhaus auf.

Status 15./IX. 1913. Mittelgroßer Mann in schlechtem Ernährungszustand, blasser Haut- und Schleimhaut-Farbe.

Herz: Grenzen normal, Töne rein, Aktion regelmäßig. Lungen: Grenzen normal und gut verschieblich, auskultatorisch und perkutorisch o. B.

Bauchorgane o. B.

Nervensystem o. B.

Die Konjunktivalschleimhäute zeigen keine Veränderungen, Pupillen gleich weit und von normaler Reaktion, Augenhintergrund normal, desgleichen Augenmuskelfunktion, Gesichtsfeld und Sehschärfe normal.

Aus der Harnröhre besteht reichlicher Ausfluß, der im mikroskopischen Bild zahlreiche intrazelluläre Gonokokken, Epithelien und Leukozyten aufweist. Die Verimpfung auf Ascites und Serumagar ergibt Gc. 1. und 2. Urinportion sind stark getrübt. Die Prostata ist von normaler Größe und ohne Druckempfindlichkeit, desgleichen an Hoden, Nebenhoden, Samenstrang keine Veränderungen nachweisbar.

Gelenke. Das r. Schultergelenk ist außerordentlich druckempfindlich, mm. pector. und deltoid. außerordentlich atrophisch. Der r. Arm kann aktiv bis 30°, passiv bis 90° gehoben werden, die übrigen Bewegungen nicht ausführbar.

R. Ellbogengelenk normal, ebenso Carporadial- und Carpoulnargelenkfunktionen.

Die Bewegung in sämtlichen Fingergrundgelenken schmerzhaft. Finger nach außen deviert und gewöhnlich überquert gehalten. Fingermuskulatur schlaff und atrophisch. Funktionen der linken Armgelenke normal.

R. Kniegelenkbewegungen nur unter starken Schmerzen ausführbar, Cond. med. femor. stark druckempfindlich. Erguß nicht mehr nachweisbar. Sprunggelenk normal. Grund- und Mittelgelenk der r. großen Zehe stark geschwollen, Funktion fast aufgehoben, Grundgelenke der übrigen Zehen stark druckempfindlich.

L. die Kondylen des Femur stark druckempfindlich, ebenso d. gerötete malleol. extern. Schwellung im Grundgelenk der großen Zehe,



Funktion aufgehoben, starke Druckempfindlichkeit an den Grundgelenken der übrigen Zehen.

An der Beugeseite der Endphalangen der r. Hand eine Anzahl linsengroßer glasig durchscheinender Bläschen von graugelblicher Farbe auf entzündungsfreier Haut stehend, dazwischen finden sich ebenso große Effloreszenzen, mit ziemlich steil ansteigenden Rändern und im Zentrum mit einer Delle versehen. Diese Delle wird von einer kleinen gelblich braunen Borke von wachsartigem Charakter ausgefüllt. Einzelne Effloreszenzen tragen den Charakter einer wenig prominierenden verhornten Papel, an ihrem Rand umgeben von einem feinen weißen Saum, der sich leicht ablösen läßt.

In weit stärkerem Maße finden sich analoge Arten von Effloreszenzen an den Füßen. Sie sind symmetrisch angeordnet; und zwar findet sich ihre Hauptlokalisation am inneren Rande der Sohle und von hier aus übergreifend auf dem ganzen Fußrücken bis zu seinem äußeren Rand. Die Effloreszenzen sind hier im allgemeinen derber und lassen den hornartigen Charakter der Decken viel deutlicher hervortreten. Außer den bereits geschilderten Typen der Effloreszenzen finden sich eine Anzahl von erbsgroßen leicht buckelförmig herausgetriebenen Horngebilden, zum Teil sieht man bohnengroße, durch Konfluieren entstandene papulöse Gebilde mit brauner Horndecke, zum Teil ebenso große weißlich glänzende, etwas vertieft liegende Stellen. Der übrige Körper dagegen ist völlig frei von Exanthemen, speziell zeigen die behaarte Kopfhaut, Interdigital- und Intertarsalfalten, Nägel nicht die geringsten Veränderungen.

Verlauf: Die Urethritis wird mit Injektionen von Albargin 1 : 2000 behandelt. Am 1./X. sind Gonokokken im Sekret nicht mehr nachweisbar und bei regelmäßigen Harnröhrenabstrichen 2 Mal in der Woche niemals wieder nachzuweisen. Die Gelenke werden mit Heißluftkasten, Wattepackungen, Massage der Hände und Armmuskulatur, Faradisation und Widerstandsübungen der atrophischen Muskulatur behandelt. Innerlich erhält Patient Jodkali. Unter dieser Therapie bessern sich die Gelenkbeschwerden bis zum 25./X. so weit, daß er alle Bewegungen mit Ausnahme der Großzehenfunktionen wiedererlangt. Diese sind immer noch im Grundgelenk geschwollen und so schmerzhaft, daß Patient nicht aufzutreten vermag. Vom 19./IX. bis 10./X. erhält Patient ferner intramuskuläre Injektionen von Arthigon mit 0·1 beginnend bis 1·9 in Abständen von 2 Tagen je um 0·2 steigend.

Es findet dadurch weder eine Beeinflussung der Harnröhren- noch des Gelenk- oder des Exanthemsbefundes statt. Speziell ließ sich keine spezifische Reaktion am Exanthem nachweisen. Es läßt sich vielmehr erweisen durch versuchsweises Aussetzen der Lokalbehandlung, daß die fortschreitende Besserung im Befinden des Patienten lediglich von der lokalen Behandlung abhängig ist.

Am 27./IX. Injektion von 0·5 Arthigon intravenös: nach einer Stunde heftiger Schüttelfrost von 5 Minuten Dauer, danach intensiver Kopfschmerz, leichte Atemnot sowie kleiner fliegender Puls, der sich erst auf



mehrfache Kampferinjektionen erholte. Temperaturanstieg auf 39·9. Am nächsten Tag Kopfschmerz, Temperatur nur 38, am 3. Tag normale Temperatur und subjektives Wohlbefinden. Ein Einfluß irgendwelcher Art auf Gelenk-, Harnröhren- und Exanthem-Befund nicht zu konstatieren.

Am 17./IX. wurden aus der l. Armvene 20 *ccm* Blut steril entnommen und von Herrn Dr. Liefmann auf den verschiedensten Nährböden, speziell Ascites und Serumagar ausgestrichen. Sämtliche Nährböden blieben steril, ebenso bei einer 2. während des Temperaturanstiegs vorgenommenen Blutentnahme. Das gleiche negative Resultat hatte die Abimpfung von Bläschen und Pusteln, nur aus der Abimpfung vereinzelter akneähnlichen Bläschen (sekundär infizierte Effloreszenzen) wuchs der Staphylococcus aureaus et albus, die wohl als akzidenteller, sekundärer Befund zu betrachten sind. Am 20./X. wurde eine Probeexzision an der Fußsohle vorgenommen.

Das Exanthem selbst wurde mit indifferenten Salben behandelt, um einen Überblick über die einzelnen Umwandlungsphasen zu erhalten. Ungefähr bis zum 1./X. ließ sich ein gewisses Fortschreiten der bisherigen und Neuauftreten und Umwandlung frischer Effloreszenzen verfolgen. Die Neubildungen begannen als punktförmig hervortretende Gebilde in der Epidermis, die in 2—4 Tagen die Größe von nicht ganz linsengroßen ziemlich durchscheinenden Bläschen erlangten. Dann verloren sie den durchscheinenden Charakter, wandelten sich in die beschriebenen weißlich-gelblichen Gebilde um, bedeckten sich an der Oberfläche mit dicken, festen Hornbelägen. Ungefähr vom 1./X. ab ließ sich ein Stillstand des Prozesses sicher konstatieren, es traten nur noch vereinzelte Bläschen auf und diese wandelten sich nicht mehr um, sondern trockneten spontan ein. Soweit hornartige Beläge bestanden, stießen sich diese jetzt ab und ließen darunter einen zarten, rötlichen glänzenden Grund (die Papillarschicht) erkennen. Manche heilten unter Hinterlassung einer kleinen rostbraunen Schuppe ab, die von selbst abfiel. Ungefähr am 22. war die Exanthemabheilung mit Ausnahme einzelner noch bestehender Schuppen beendet. Als einzige Residuen bestanden noch die Schwellungen und Schmerzen im Grundgelenk der großen Zehen und die Harnröhrenstriktur, die mit Heißluftkasten resp. Bougieren behandelt wurden.

Um den Einfluß medikamentöser Hautreizung für das event. Zustandekommen der Affektion zu prüfen, wurden im Verlaufe des Krankenhausaufenthaltes bei uns einzelne gesunde Hautpartien an der Brust und Fußsohle mit Teer, Chrysarobin, Jod gepinselt. Nur an den Zehen ließ sich in nächster Nähe von bereits vorhandenen Effloreszenzen das Aufschießen neuer Bläschen beobachten, die jedoch ohne Verhornung abheilten.

7.—15./XI. Ohne erkennbaren äußeren Anlaß treten, genau an den ursprünglich befallenen Partieen der Fußsohlen, vereinzelt auch an den Fingern, stecknadelkopf- bis linsengroße Bläschen auf, die meisten hell durchscheinend, einzelne leicht glasig an das frühere Exanthem erinnern.



Ohne Behandlung heilen die Bläschen spontan durch Platzen resp. Eintrocknen ab.

22. Neue gleichartige Bläscheneruption an den Handtellern. Bläschen etwas größer und derber als bei der letzten Eruption und wenig durchscheinend als bei dieser. In 2—5 Tagen erreichen die Blasen einen bis erbsgroßen Umfang, trocknen dann ein und fallen als feine Borken ab, zum Teil sekundäre Infektionen. Nochmalige Abimpfung der Bläschen ergibt entweder sterile Kulturen oder Staphylococc. aur. u. albus (Hautkeime).

22./XI.—31./XII. 1913. Immer neue Bläschen an Handtellern und Fußsohlen sowie an der Außenseite des Fußrandes. Ein Teil trocknet unter derberer Krustenbildung ab, indem die Borken, die sich leicht hornartig anfühlen und gelbrostbraune Färbung annehmen, abfallen. Der größte Teil der Bläschen vereitert, sodaß die Fußsohlen und Handteller schließlich mit impetigoähnlichen Effloreszenzen bedeckt sind. Im Eiterausstrich niemals Gonokokken, dagegen reichlich Staphylokokken nachweisbar. Unter Bädern mit Kal. hypermangan. schließlich Abheilung der Pusteln und lamellöse Schuppung an ihrer Stelle. 1.—5./I. 1914. An Händen und Fußsohlen vereinzelte feinste durchscheinende stecknadelkopfgroße derbe Bläschen, eine große Reihe oberflächlicher Exkoriationen und von ihnen ausgehende lamellöse Schuppung. Von Gelenkveränderungen besteht lediglich eine schmerzhafte Schwellung des l. und rechten Grundgelenks der 1. Zehe. Es besteht ferner eine nur bis Bougie Nr. X. passierbare Struktur der Pars membran. urethr. Kein Ausfluß.

Fall 2. Pat. Adolf N. 34 Jahre alt.

Anamnese: Als Kind Typhus abdom., sonst im wesentlichen gesund.

1901 erster, 1902 zweiter Tripper, beidemale ohne Komplikationen.

1904 dritter Tripper mit Affektion der Knie- und Fußgelenke Zunächst Besserung der Gelenkbeschwerden, jedoch stellte sich allmählich ein Schwächegefühl in den Beinen ein, so daß Pat. nicht mehr laufen konnte und deswegen am 11./XI. 1906 das Virchowkrankenhaus aufsuchte.

Auszug aus dem Status:

Blasser Mann in mittlerem Ernährungszustand.

Innere Organe o. B.

Aus der Harnröhre entleert sich reichlich eitriges Sekret, das reichlich Gc. enthält.

Hoden, Nebenhoden, Samenstränge, Prostata o. B. 1. Urinportion trübe, 2. klar.

Das 2. Phalangealgelenk des r. Mittelfingers zeigt eine spindelförmige Anschwellung und ist bei aktiven und passiven Bewegungen stark schmerzhaft. Beide Fußrücken sind prall gespannt und stark druckempfindlich. Die Fußgelenke sind frei. Beide Fersenbeine auf Druck und beim Gehen schmerzhaft.

Beide Fußsohlen sind mit einem auf die Seitenflächen übergreifenden Exanthem bedeckt, das sich aus teils in dichten Gruppen bei-



einander stehenden, teils solitären Effloreszenzen zusammensetzt. Die Effloreszenzen stellen kleine bläulichrote, zum Teil eingedellte derbe Bläschen dar, die mit einem entzündlichen Hof umgeben sind. An manchen Stellen nur noch die Residuen solcher Bläschen. Der Inhalt der Bläschen ist wasserhell serös.

Verlauf: Unter Behandlung mit Argonininjektion, Salol, heilt die Gon. aus, bei mehrfachem Harnröhrenabstrich Gc. nicht mehr nachweisbar. Das Exanthem ist unter Behandlung mit feuchten Umschlägen abgeheilt, die Gelenkaffektionen mit Ausnahme des Fingers verschwunden und Pat. wird am 12./XI. auf Wunsch gebessert entlassen.

19./II. 1907. Pat. gelangt wieder zur Aufnahme. In der Zwischenzeit neue Gelenkbeschwerden und Ausfluß. Möglichkeit einer Neuinfektion zugegeben.

Im Urethealsekrat Gc. + +, Urin I und II stark trübe, Hoden, Nebenhoden, Prostata o. B. Unterhalb der Urethra eine Öffnung, die in einen 2 *cm* langen paraurethralen Gang führt.

Gelenkschmerzen im Kreuzbein und in den Schultergelenken. R. Hand und l. Fußgelenk mäßig geschwollen. In beide Kniegelenken Ergüsse, l. stärker als r.

5./III. Anschwellung des r. Fußgelenks.

25./III. Schmerzen und Gelenkergüsse geschwunden. Es findet sich eine starke Kapselverdickung der Kniegelenke und sehr bedeutende Atrophie der Ober- und Unterschenkel. Bei der heutigen Visite fällt am, r. Unterschenkel ein Exanthem auf in Form zweier schuppender Plaques nach deren Entfernung sich eine nässende Fläche ohne Infiltrat findet. Auf beiden Fußsohlen eine Hautaffektion, die aus harten Hornkegeln besteht, die sich von der Unterlage abheben lassen. Der weiteren Beobachtung entzieht sich Patient. Gc. waren seit dem 11./III. nicht mehr nachweisbar gewesen.

2./VII. 1909. Patient gelangt wieder mit Ausfluß aus der Harnröhre und Gelenkbeschwerden zur Aufnahme, ohne genauere Angaben über ihr Auftreten resp. Fortbestehen machen zu können. Pat. wird zunächst wegen Veränderungen auf beiden Lungenspitzen wegen Tbc.-Verdachts auf der inneren Station behandelt, dann wegen weiter bestehenden Exanthems nach Abheilung der Gelenkschwellungen auf die dermatologische Abteilung verlegt. Im Sekret keine Gc. nachweisbar. Dort 10./VIII. folgender Hautstatus erhoben:

Auf der Ferse, dem Außenrande und der Großzehenballengegend des r. Fußes finden sich pfennig- bis markstückgroße Effloreszenzen, die das Hautniveau um 1—2—3 *cm* überragen und mit festsitzenden, gelblichweißen Hornkugeln und -schüppchen besetzt sind. Die Begrenzung ist ziemlich scharf und setzt sich ohne entzündliche Rötung von der gesunden Haut ab. Die l. Fußsohle zeigt völlig das gleiche Bild wie rechts. Auf dem Rücken der r. 1. und 2. Zehe je eine pfennigstückgroße Hornauflagerung, die 3 *mm* das Niveau überragt. Die l. 2. und 5. Zehe zeigt mehr diffuse Hornauflagerung in gleicher Weise.

Urin I fast, II völlig klar.

24./VIII. Urin I trübe, II klar.

Gc. wieder nachweisbar, Prost. o. B.

Die Hyperkeratose hat ohne lokale Behandlung stark zugenommen.

30./VIII. 1909. Unter Behandlung mit Borsalbe und Fußbädern haben sich die Hornauflagerungen auffallend rasch zurückgebildet. Sie lösen sich teilweise spontan von der Unterlage ab und sind manuell ohne Blutung leicht ablösbar.

6./IX. Die Hornauflagerungen sind fast alle abgefallen. Die Basis der ehemaligen Auflagerungen ist zum Teil pigmentiert, sonst kaum von der normalen Haut unterscheidbar.

29./IX. 1909. Pat. mit zarten Pigmentationen und Achillodynie als einzigen Residuen der Gon. entlassen.

Im Januar 1913 Ausfluß aus der Harnröhre, deswegen Behandlung in der Charité. Dort Gelenkbeschwerden und Ausschlag an den Fußsohlen, der jedoch nach Angaben des Pat. weniger stark entwickelt war und rasch abheilte.

1./IX. 1913. Aufnahme in die dermat. Abteilung. Pat. leidet seit 9 Tagen an Ausfluß und Brennen beim Urinieren „und gleichzeitig hat er das Gefühl von derben Stellen in der Haut". Seit 5 Tagen Schmerzen und Schwellung des l. Kniegelenks und Bläschenbildung auf den derben Stellen. Die Bläschen schreiten von den Fußsohlen nach oben und etablieren sich an den verschiedensten Körperstellen.

Stat. Mittelgroßer Mann in mäßigem Ernährungszustand, blasser Gesichtsfarbe. Temperatur 38·6, Puls 94.

Innere Organe ohne jede Besonderheiten, speziell über den Lungenspitzen weder auskultatorische noch perkutorische Veränderungen nachweisbar.

Das l. Knie ist stark geschwollen und äußerst schmerzhaft; Umfang oberhalb d. Pat. l. 32, r. 30 *cm*, Umfang in der Mitte d. Pat. l. 37, r. 34 *cm*, Umfang unterhalb d. Pat. l. 28, r. 27 *cm*. Auch das r. Kniegelenk ist stark druckempfindlich. Die übrigen Körpergelenke nicht befallen. Die Röntgenaufnahme der Kniegelenke ergibt rechts keine Besonderheiten, links eine starke wolkige Trübung im Kniegelenk. Die Gelenkfläche des äußeren Kondylus erscheint im unteren Abschnitt unregelmäßig konfiguriert. Der Befund läßt an Tuberkulose denken? Die Muskulatur des Ober- und Unterschenkels ist stark atrophisch. Die elektrische Reaktion ist vom Nerv wie Muskel aus völlig normal. Die Patellarreflexe nicht auslösbar, die übrigen Reflexe normal. Keine Sensibilitätsstörungen, keine Störung in der Urin- und Stuhlentleerung. Conjunktiven normal. Pupillen reagieren auf Licht und sind gleich weit. Normale Sehschärfe.

Aus der Harnröhre entleert sich reichlich grünlich-gelblicher eitriger Ausfluß, in dem zahlreiche Leukozyten, Epithelien, Schleimfäden, keine Gc. nachweisbar sind.

I. und II. Urinportion trübe, Prostata, Samenstränge, Hoden und Nebenhoden weder verdickt noch druckempfindlich.



An beiden Unterschenkeln, vornehmlich aber an beiden Fußsohlen kreisrunde Effloreszenzen von Stecknadelkopf- bis Erbsengröße. Die kleinsten überragen noch nicht das Hautniveau, sondern stellen weißliche harte Einlagerungen in dieselbe dar. Die nächstgrößeren prominieren als derbe, pilzähnliche Gebilde über die Hautoberfläche und zeigen wachsartigen Glanz. Andere Effloreszenzen stellen warzenartige relativ steil abfallende Prominenzen dar, die mit einer wachsartigen gelben Kuppe überdeckt sind und zum Teile eine leichte zentrale Delle aufweisen. Die Delle ist bei manchen wiederum mit einer braunroten Schuppe bedeckt, die sich schwer jedoch ohne Blutung abheben läßt. Die großen Effloreszenzen finden sich an den Fußsohlen in Form von uhrglasartigen oder buckelförmig aus dem Hautniveau herausgetriebenen gelblichen, massiven Horngebilden von 2—3 *cm* Höhe und einem Durchmesser von 3—4 *cm* an der Basis. Die meisten Effloreszenzen sind vereinzelt angeordnet, jedoch finden sich in manchen Partieen Gruppen von dicht beieinander stehenden Effloreszenzen, die nicht mit einander konfluieren. Während Fußsohlen und -rücken, der innere und äußere Fußrand und die Streckseiten beider Unterschenkel dicht damit übersät sind, fehlen sie an den übrigen Körperpartien völlig.

11./XI. Nacheinander werden die verschiedensten Körpergelenke von Schwellungen und Schmerzen befallen, insbesondere beide Schulter- und Ellbogengelenke, sowie die Interphalangeal und Intertarsalgelenke.

Im Harnröhrensekret reichlich Gc. Urin: I und II Portion trübe. Behandlung mit Albargininjektionen und Spülungen, Einpackungen und Hitzebehandlung der affizierten Gelenke. Auffallende Atrophie der Extremitätenmuskulatur. Das Exanthem wird zunächst nicht lokal behandelt. Es läßt sich das Auftreten von Bläschen beobachten, durchschnittlich von Hirsekorngröße, durchscheinend, die bereits in den nächsten Tagen ihren Bläschencharakter klinisch dadurch verlieren, daß ihre Decke sich in spitz zulaufende Hornkegel von beträchtlicher Härte verwandelt, wie sie bereits oben beschrieben sind. Im weiteren Verlaufe breitet sich die Blase um die Basis des Hornkegels weiter aus und kommt so wieder zur klinischen Kognition. Dann trocknet sie ein, und der an der Peripherie stehen bleibende Rest der Decke legt sich als halskrausenförmiger weißer Saum um die Basis der Hornkegel herum. Andere Effloreszenzen zeigen nach Platzen der Blasen einen rötlich-zelluloidartig glänzenden Grund, der sich flächenhaft ausbreitet. Es entstehen dadurch Gebilde bis zu 8 *cm* Durchmesser und 1—3 *cm* Höhe. Andere wieder entwickeln sich mehr in die Dicke, indem sich hornartige Schuppen dachziegelartig übereinander lagern (cf. die Abbildung zu den analogen Gebilden in der Arbeit von Buschke über universell symmetrische entzündliche Hyperkeratosen auf uro-septischer und arthritischer Basis (Tafel VIII, Figur 1 und Tafel IX, Figur 3, Arch. f. Dermat. und Syphil. Bd. CXIII).

19./IX. 13. Die Abimpfung von Bläscheninhalt auf Aszites und Serum-Agar ergibt sterile Kulturen, ebenso die Aussaat von während des Temperaturanstiegs aus der Kubitalvene entnommenem Blut. (Dr.



Liefmann.) Die Wassermannsche Reaktion ist negativ. Das Exanthem beginnt sich auch an Bauch und Rücken einzustellen und zwar vorwiegend in und neben der Medianlinie in Form zarterer Effloreszenzen, die höchstens Linsengröße erreichen. Beginn mit intramuskulären Arthigoninjektionen, mit 0·1 beginnend, jeden 2. Tag um 2 Teilstriche bis 1·9 *ccm* steigend.

An den nicht lokal behandelten Gelenken keine Veränderung nachweisbar, auch am Exanthem keine lokale Reaktion.

27./IX. 0·5 Arthigon intravenös. Nach einer halben Stunde Schüttelfrost, Kopfschmerzen, kleiner frequenter Puls, dann Temperaturanstieg auf 40·2. Gegen Abend erholt sich der Patient.

28. und 29./IX. Temperaturen zwischen 38·8 und 39·8, dementsprechendes Allgemeinbefinden. An den Gelenken weder subjektive noch objektive Reaktion nachweisbar, keine Veränderung der Effloreszenzen.

30./IX. Die Temperatur ist zur Norm herabgesunken, subjektives Wohlbefinden. Urin I und II trübe, im Sekret reichlich Leukozyten und Epithelien, keine Gc. nachweisbar.

1./X. Die ursprünglichen Bläschen sind jetzt insgesamt in Hornkegel umgewandelt resp. in mehr flächenhaft ausgebreitete Horngebilde, jedoch ist bei einzelnen eine Andeutung der ursprünglichen Bläschenform noch deutlich erkennbar.

12./X. Es sind keine neuen Effloreszenzen aufgetreten. Ein kleiner Teil der Hornkegel hat sich spontan abgestoßen, und läßt einen zarten rötlichen oder bräunlich gefärbten, im übrigen normalen Hautgrund erkennen. Andere Hornkegel und Lamellen lassen sich ohne Blutung von dem eben so beschaffenen Grund abheben. Bei den meisten sitzen die Horngebilde jedoch fest auf und lassen sich nicht abheben.

14./X. Auf dem l. Fuß Verbände mit Scharlachrotsalbe, unter deren Einfluß sich in wenigen Tagen sämtliche Hornauflagerungen auffallend rasch abstoßen und einen normalen rötlichen Grund evt. zarte Pigmentation zurücklassen.

20./X. Der r. Fuß wird mit Borsalbe behandelt und heilt in wenigen Tagen in derselben Weise ab.

25./X. Exantheme völlig abgeheilt. Von Gelenkveränderung besteht noch eine Schwellung in den Grundgelenken beider großen Zehen, ferner eine leichte Versteifung im l. Kniegelenk. Der Urin ist unter Injektionsbehandlung in beiden Portionen völlig klar geworden, im Harnröhrenausstrich keine Gc. nur vereinzelte Leukozyten und Eiterkörperchen. Pat. erhält hydrotherapeutische Behandlung, Massage, Faradisation der atrophischen l. Ober- und Unterschenkelmuskulatur. Wiederholt kurze Attacken von Gelenkschmerzen in der l. Schulter, in den Wirbelgelenken. Es kommt bei diesen Attacken jedoch nicht zu Hautveränderungen.

23./XI. Pat. kann zum 1. Mal aufstehen und mit Hilfe eines Wärters und Krückstockes Gehbewegungen machen.

17./XII. Entlassung sofort auf eigenen Wunsch, so daß genauer Gelenkentlassungsstatus nicht möglich. Es resultiert eine Ankylose im l.

Kniegelenk, Muskelatrophie des r. Oberschenkels, Ankylosen mäßigen Grades der Fingergelenke, Schwellung im Grundgelenk der ersten rechten Zehe.

Fall 3. J. A. 41 Jahre, Kutscher, Familienanamnese o. B., speziell keine Gelenkleiden in der Familie bekannt. 1894 während der Militärzeit Tripper ohne Gelenkkomplikationen.

1898 Anschwellung der Fußgelenke und Schmerzen in den Zehen, kein Fieber. Pat. ca. 6 Wochen in einem Krankenhaus mit Tabletten, Schwitzen und Bädern behandelt.

1902 Schwellung der Fußgelenke und Achillessehnenentzündung. Behandlung im Krankenhaus mit Packungen, Jod und Bädern ca. $^1/_2$ Jahr lang.

1904 zum 2. Mal Tripper, während des Trippers Schmerzen in den Füßen und Zehen.

1906 zum 3. Mal Tripper, kleine Pickel (?) am Glied, Reißen an den Füßen. Während der achtwöchentlichen Behandlung eine halbe Schmierkur. Seitdem heutige Anfälle von Schwellung und Reißen in den Füßen und Mattigkeit, im Sommer etwas besseres, im Winter schlechteres Befinden. November 1911 heftigere Schwellung und Reißen in den Füßen, auf Einpackungen gebessert, jedoch nie geschwunden. Im April 1912 stellten sich „Pickel" an den Fingernägeln und wunde Stellen an den Füßen ein. Im Mai lösten sich 2 Fingernägel von selbst ab. Es stellten sich ferner allmählich Ausschläge im Gesicht, am Hodensack und Glied ein, sowie Schwellungen mit nachfolgender Versteifung von Finger, Hand und Kniegelenken ein.

Am 4./XII. 12 bot Pat. bei der Aufnahme in die dermatologische Abteilung folgenden Status der Gelenk- und Hautaffektionen:

Kniegelenke: r. geringer Erguß und Kapselschwellung, links geringe Kapselschwellung, Beweglichkeit normal. Muskulatur von Ober- und Unterschenkel stark atrophisch.

Fußgelenke subjektiv schmerzhaft, objektiv normal. R. Handgelenk stark geschwollen und deformiert. L. Handgelenk frei. Aktive Beweglichkeit im r. Handgelenk fast 0, passive Beugung um 20° möglich. L. Handgelenkfunktionen normal. Interdigitalgelenke r. geschwollen, sehr schmerzhaft, Metakarpophalangealgelenk frei. Linke Interdigitalgelenke diffus geschwollen, Palpation und Bewegung schmerzhaft, aber bis zum rechten Winkel passiv beweglich.

Die Zehen sind odematös und stehen in einem Winkel von 100°, passiv von minimaler, aktiv von gar keiner Beweglichkeit. Die Interdigitalgelenke auch wenig verdickt, schmerzhaft, stehen in Flexionskontraktur von ca. 130°. Beweglichkeit aktiv und passiv gleich 0.

Umfang d. r. Handgelenks 21 *cm*, Umfang d. l. Handgelenks 18 *cm*, Umfang d. r. Kniegelenks 36 *cm*, Umfang d. l. Kniegelenks 34 *cm*. Links keine Effloreszenzen. In der Mitte der Patella 2 miteinander konfluierende Effloreszenzen, das obere oblong von ca. Markstückgröße, das untere kreisförmig von ca. 50-Pfennigstückgröße. Links daneben ca. linsen-



große Effloreszenzen. Unterhalb der Tuberositas tibiae, rechts und dicht neben ihr 2 fast gleichmäßige etwa markstückgroße rundliche, nach links oben oblonge Effloreszenzen, in deren Umgebung vereinzelte kleinere, an der Vorder- und Außenfläche des l. Unterschenkels einzelne stecknadelkopf- bis erbsengroße analoge Effloreszenzen.

Dorsalfläche der r. Hand: dicht oberhalb des Handgelenkes am Radialrand eine etwa 2-Markstückgroße, am ulnaren Rand 4 vereinzelte stecknadelkopfgroße Effloreszenzen. In Entfernung von ca. 1 *cm* von der radialen Effloreszenz nach distal eine fast symmetrische ebenso große Effloreszenz. 3 weitere finden sich dicht am ulnaren Rand am proximalen. Ende des Process. styloid., eine pfenniggroße am Übergang zum Metakarpus, dicht daneben 2 etwas kleinere. Auf den Proximalphalangen der Finger an ihrer Dorsalfläche einzelne bis linsengroße Effloreszenzen. Die l. Hand ist im ganzen deformiert wie bei Arthritis chron. Radial dicht am Rand 2 unregelmäßig begrenzte, mit Ausläufern nach außen und innen versehene Effloreszenzen, ca. zehnpfennigstückgroß. Am ulnaren Rand, an der Grenze zwischen Metakarpus und Handgelenk eine quergestellte Effloreszenz ca. 3 *cm* quer und 1 *cm* lang. Ca. $^1/_2$ *cm* davon entfernt nach der Mitte der Metakarpophalangeargelenke eine rundliche ca. zehnpfennigstückgroße Effloreszenz.

Dorsalfläche des 2., 3., 4., 5. Fingers fast in der ganzen Ausdehnung mit zusammenhängenden Hyperkeratosen bedeckt und großen zusammenhängenden Schuppen; wo diese fehlt, tritt die rote, glänzende, aber trockene Epidermis hervor. Am 2. und 5. Finger Enphalangen frei. Am 3. und 4. Finger reicht die Hautveränderung bis zum Nagel. Die Nägel sind deformiert, es finden sich irreguläre rudimentäre gelbliche Hornmassen. Am 3. und 4. Finger reicht die Hautveränderung auch auf die Seiten und Unterflächen.

Das ganze Skrotum, Penis (an der Unterseite und Dorsalfläche, Eichel weniger befallen) ganze Perianal- und Innenfläche der Oberschenkel etwas nässend, sonst o. B.

Auf der Stirn, Augenlidern und Stirnbein vereinzelte bis linsengroße Effloreszenzen.

Die Ffflorescenzen haben alle insgesamt das gleiche Gepräge. Sie sind scharf begrenzt und bedeckt mit kohärenter, glasig durchscheinender, hie und da zentral gedellter Hornlamelle, die ziemlich fest sitzt. Hebt man sie ab, so tritt die glänzende, wenig feuchte oder ganz trockne, hin und wieder etwas blutende rote Epidermis zu Tage. Der Rand erscheint etwas geschwollen und starr, außen ein aufrechter Hornrand. Die Hornlamelle regeneriert sich in 24 Stunden, wenn sie entfernt wird. Hier und da am Rand Bläschenbildung. Die Stellen sind begrenzt mit gelblichen Papeln und Bläschen und werden in wenigen Tagen hornig, um später zum Teil mit einander zu konfluieren.

4./XII. 12—20./VII 13. Die Behandlung besteht in abwechselnder innerlicher Verabreichung von Arsenpillen, Tinctura colchici, sowie Natr. salicyl. Die lokale Behandlung besteht in Applikation von 1—5% Salizyl-

vaseline sowie liquor carbonis deterg. Unter dieser Therapie fallen die Schuppen allmählich ab und hinterlassen einen geröteten und von krümligen Borken bedeckten Grund, der schließlich normale Beschaffenheit annimmt. Die gleichzeitige hydrotherapeutische Behandlung in Form von Soolbädern, Fango, Heißluftkästen, Massage, Radiuminhalation und Trinkkur bessert die Ankylosen zum größten Teil, jedoch bleibt eine gewisse allgemeine Steifheit der größeren Gelenke zurück. Der Ernährungszustand hat sich unter roborierender Diät und Stomachicis wesenslich gehoben.

20./VII. Entlassung.

Am 5./IX. gelangt Patient wieder zur Aufnahme und zwar vornehmlich wegen Gelenkschmerzen, besonders im Kiefergelenk, so daß er den Mund kaum öffnen kann. Wegen der Hautveränderung wird Pat. am 27./IX. auf die dermatologische Abteilung verlegt, wo er folgenden Status bietet.

Mann in sehr reduzierten Ernährungszustand und anämischer Farbe der Haut und Schleimhäute. Im Gesicht besteht auf der Seite der Stirn ein leicht bräunlich pigmentierter Fleck mit einzelnen im Hautniveau liegenden schwarzen Punkten. In der Umgebung des linken äußern Gehörganges besteht eine mit gelblichen Borken bedeckte kreisrunde nicht ganz fünfpfennigstückgroße Effloreszenz. Borken von geringer Dicke, ohne Blutung und Schmerzen ablösbar, darunter Papillarkörper frei zu Tage tretend. Die ganze Effloreszenz ist scharf gegen ihre Umgebung abgesetzt, prominiert nicht über das übrige Hautniveau, am Rand mit feinster Schuppung. Unterhalb des linken Jochbogens eine ebenso große, gleichartige Effloreszenz.

Der Mund kann wegen Schmerzen in beiden Kiefergelenken aktiv und passiv nur um $^1/_3$ bis $^2/_3$ der normalen Weite geöffnet werden. Zähne äußerst schadhaft, viele am Alveolarfortsatz völlig abgebrochen. Gaumen an einigen Stellen fleckweis gerötet, Rachen, Tonsillen o. B. Auf der Wangenschleimhaut einzelne Zahnabdrücke, auf der l. Seite ein oberflächlicher granulierender Substanzverlust.

Am Hals besteht eine Druckempfindlichkeit der mm. sternocleidomast-, keine Drüsenschwellungen oder Narben.

An Brust und Rücken vereinzelte stecknadelkopf- bis linsengroße neavi vasculosi.

Die obern Extremitäten: Beide Schultergelenke sind stark druckempfindlich und von völlig veränderter Konfiguration. fühlen sich, besonders die Humerusköpfe uneben an; die mm. deltoid. sowie die Brustmuskulatur beiderseits stark atrophisch. Die Arme können weder aktiv noch passiv bis über die Horizontale gehoben werden. Das l. Ellbogengelenk ist normal, das r. stark druckempfindlich und kann aktiv und passiv nur bis 90° flektiert werden. Die Handwurzelpartie ist beiderseits stark verdickt, von völlig veränderter Konfiguration. Die Bewegungen im Karporadial- und Ulnargelenk sind beiderseits stark behindert. Die Interdigitalmuskulatur ist völlig atrophisch. Die Fingergelenke der r. Hand



sind kolbenförmig verdickt. Die Nägel haben ihren Glanz verloren, sind abgeplattet und weisen zum Teil Längsriffelung auf. Der Nagel des r. Mittelfingers ist unförmig verdickt und quer ev. in der Mitte in einer unregelmäßigen Linie abgebrochen. Das Nagelbett ist gerötet und weist einen zum Teil frisch überhäuteten Substanzdefekt auf. Nagelfalz von Hornmassen überlagert. An seinem Rand finden sich linsengroße grau-gelbliche warzenartige Effloreszenzen, die zum Teil mit schmierigem Belag bedeckt sind, zum Teil mit einer hornartigen Masse. Am Rand sind sie mit feinen abblätternden Schuppen bedeckt. Die Finger der l. Hand sind völlig deviiert, zum Teil übereinander gelagert und in Beugekontraktur, die Muskulatur sehr atrophisch. Die Nägel zeigen zum Teil dieselben Veränderungen wie links. An der Beuge- und Streckseite der Finger sowie in den Interdigitalfalten zahlreiche linsen- bis fünfpfennigstückgroße, scharf abgegrenzte hornartige Effloreszenzen. Zum Teil sind es gelblichgraue, glasig durchscheinende Bläschen mit ziemlich steil aufsteigenden Wänden, zum Teil sind es ebenso große undurchsichtige hornartige Gebilde. Dazwischen finden sich Übergänge in Form von Bläschen, die mit einer wachsartigen Borke bedeckt sind. Andere Effloreszenzen stellen unregelmäßig geformte, kegelähnliche. stark glänzende, massive Horngebilde dar, die am Rand borkenartig von weißen Lamellen umgeben sind wie von einer geplatzten Hülle. Einzelne haben Scheibenform und zeigen starken silberartigen Glanz, in der Mitte Rötung. Die Haut zwischen den einzelnen Effloreszenzen ist sehr zart, mit krümligen Massen bedeckt.

Untre Extremitäten: Beide Kniegelenke sind verdickt und in der Beugefunktion um ca. 30° behindert. Das r. Knie weniger druckempfindlich als das l. Beide haben Gelenkergüsse. An der Streckseite des r. Unterschenkels vereinzelte stecknadelkopf- bis linsengroße glasig durchscheinende Bläschen, zum Teil mit einer Borke bedeckt. In der Mitte der linken Kniescheibe eine scheibenartige Effloreszenz von hornartigem Charakter.

Der Penisschaft ist in seiner ganzen Länge mit rötlichen leicht prominierenden, scharf gegen die Umgebung abgesetzten guirlandenartig angeordneten Gebilden besetzt. Sie sind von gelber Farbe, zum Teil von trockner krümlicher Beschaffenheit, zum Teil sind es dünne, hornartige, schuppende Lamellen, die sich ohne Blutung abnehmen lassen. Das Skrotum ist von einem gleichartigen Ausschlag bedeckt, jedoch sind die bedeckenden Massen mehr schmierig und zeigen nur Andeutung von Schuppung.

Innere Organe: Rachen und Halsorgane o. B. Schleimhäute blaß.

Herz: Grenzen normal, Töne rein, Aktion regelmäßig.

Puls von normaler Spannung, Füllung und Frequenz, Blutdruck 128 *mm* Hg.

Lungen: R. untere Lungengrenze steht 2 Querfingerbreit tiefer als die linke und ist weniger verschieblich. Über den Spitzen keine Veränderungen nachweisbar. Über einzelnen Stellen diffuse bronchitische Geräusche.



Bauchorgane: Bauchdecken normal gespannt, nirgends Druckempfindlichkeit.

Milz, Leber nicht palpabel. Nieren nicht druckempfindlich. Urin —A—S, sauer, im Sediment keine Zellelemente.

Nervensystem: Am Zentralnervensystem keine Veränderungen nachweisbar, speziell Pupillen gleichweit und von normaler Reaktion. Patellarreflexe infolge Ankylose nicht auslösbar. Achillessehnenreflexe normal, Plantarreflex normal, Bauchdecken, Cremastarreflex normal. Keine Sensibilitatsstörungen. Die Wassermannsche Reaktion ist negativ.

Behandlung: 29./IX.—16./X. Die Gelenkaffektion wird durch Watteeinpackung der Gelenke, Heißluft und Thermophor sowie mit hydrotherapeutischen Maßnahmen behandelt, ferner Radiuminhalation, innerliche Verabreichung von Atophan. Die Hautaffektion wird zunächst nicht lokal behandelt, dagegen intramuskuläre Injektion von Arthigon, mit 0·1 beginnend, täglich um 0·2 steigend bis 1·5. Es ist weder eine allgemeine noch örtliche Reaktion zu verzeichnen; nur vereinzeltes Aufsprießen neuer Effloreszenzen, die als stecknadelgroße in der Epidermis gelegene Effloreszenzen beginnen und sich dann zu Bläschen umwandeln, die oberflächlich verhornen, schließlich platzen und den beschriebenen völlig analoge Gebiide hervorgehen lassen. Da ein therapeutischer Effekt der Injektionen nicht zu beobachten ist, dagegen jedesmal nach der Injektion ein Temperaturanstieg auf ungefähr 38° eintritt, der an den zwischen den Injektionen liegenden Tagen nicht auftritt, wird die Arthigontherapie abgebrochen und zur Lokalbehandlung der Effloreszenzen mit Hebrasalbe, dann mit Zinkvaseline übergegangen 18.—27./X.

27./X.—3/XI. Es stellt sich ein heftiges Jucken am ganzen Körper mit typischen Urtikariaquaddeln ein. Aussetzen der gesamten therapeutischen Maßnahmen und Einpuderung des ganzen Körpers mit Zinkpuder. Unter dieser Behandlung völlige Rückbildung der Quaddeln; nur an der l. Backe entwickelt sich aus einer Urtikariaquaddel eine flache zehnpfennigstückgroße Papel, scharf gegen die Umgebung abgegrenzt, von rotbrauner Farbe und leichter Schuppung am Rand, die allmählich verhornt und sich nicht mehr von den anderen Effloreszenzen unterscheidet. An der Außenseite des rechten Unterschenkels hat sich Pat. durch Kratzen eine ganz oberflächliche ca. 10 *cm* lange Rißwunde zugefügt. In ihrem ganzen Bereich entwickeln sich dicht untereinander stehende feinste Bläschen, die sich zu linsengroßen flachen verhornenden Effloreszenzen umwandeln, die denen an den Fingern völlig gleich sind.

4./XI.—15./XI. Trotz Wiederaufnahme der Gelenkbehandlung und Behandlung der Finger mit Salben schießen zahlreiche neue Effloreszenzen an den Fingern auf, die sich in ausgesprochne Hornkegel umwandeln und das Stadium der Blasenbildung nur 1—2 Tage erkennen lassen. Nach kurzem Bestehen (bis höchstens eine Woche) stoßen sich die Hornkegel und Lamellen spontan ab und lassen den Papillarkörper als zarten, roten, nicht infiltrierten Grund hervortreten.

15.—22./XI. An den Fingern sowie an den Knieen, vereinzelt auch an andern Körperpartien schießen neue Effloreszenzen auf; aus den Blasen entwickeln sich flache scheibenförmige Papeln, nach Platzen der Blasenwand, die sich um die Basis der Effloreszenz herumlegt wie eine Halskrause.

Die Gelenkfunktionen bessern sich allmählich, der Gesamtkräftezustand des Pat. hebt sich sichtlich unter der roborierenden Diät und Stomachicis.

22./XI.—22./XII. 13. Unter Behandlung mit liqu. carb. detergens Abheilung der neuen Effloreszenzen durch Eintrocknen der Schuppen.

15./I. 14. Neue Prozesse entwickeln sich auf den Nagelbetten in Form unregelmäßiger warzenartiger Prominenzen, die die Nagelplatte emporheben und in eine klumpige Hornmasse verwandeln.[1])

Vergleicht man die Einzelheiten der 3 geschilderten Fälle untereinander und mit den übrigen bisher in der Literatur niedergelegten Fällen, so weisen sie eine Reihe gemeinsamer, aber auch eine Reihe differierender Punkte auf. Während in den beiden erstbeschriebenen Fällen der Zusammenhang des Exanthems mit der Gonorrhoe fraglos erscheint, ist ein solcher Zusammenhang im letzten Fall nicht mit Sicherheit zu erbringen. Als besonders beweiskräftig ist der Umstand anzusehen, daß im 2. Fall, nachdem sich im Verlauf einer Gonorrhoe ein Exanthem etabliert hatte, es bei jedem Rezidiv und bei jeder Neuinfektion wieder auftrat, im ganzen 5 mal Hautrezidive mit gleichzeitigen Gelenkrezidiven bei Neuinfektionen beobachtet wurden. Eine ähnliche Beobachtung hat bereits Vidal gemacht, und sie als besonders beweiskräftig für die Abhängigkeit des Exanthems von der gonorrhoischen Infektion angesehen, ebenso Jacquet und Ghika, bei denen das Exanthem im Verlauf der 4. gonorrhoischen Infektion auftrat, und auch im Verlauf einer 5. und 6. Infektion sich wieder einstellte. Für die Frage des direkten Zusammenhangs des Exanthems mit dem Gonokokkus kommt eine Bedeutung den Beobachtungen von Hodara, Wadsack und Scholtz zu, wenngleich sie zu einem Analogieschluß für das so charakteristische hyperkeratotische Exanthem noch nicht berechtigen. Hodara fand in einem Fall von Gonorrhoe mit erythematös-bullösem Exanthem massenhaft Gonokokken im Blut. Scholtz fand

[1]) Anm. bei der Korrektur: Die Gelenkfunktionen haben sich zum Teil weiter gebessert, das Exanthem ist völlig abgeheilt.



massenhaft Gonokokken im Eiter eines Abszesses, der von einem gonorrhoischen Erythem ausging. Wadsack fand in einer Effloreszenz gramnegative Diplokokken. Wenn aber auch im naturwissenschaftlichen Sinn ein Beweis für die gonorrhoische Ätiologie des Exanthems nicht erbracht ist, so kann man diesen dennoch im klinischen Sinn durch die Tatsache des Rezidivierens des Exanthems bei neuen gonorrhoischen Infektionen als erbracht ansehen. Für den Zusammenhang mit der gonorrhoischen Infektion spricht auch die Tatsache, daß in fast allen Fällen anderweitige gonorrhoische Komplikationen bestanden. In der großen Mehrzahl aller bisher beobachteten Fälle bestanden gleichzeitig mehr oder minder schwere gonorrhoische Gelenkaffektionen, und in den Fällen von Robert, Chaufford, Löhe, Arning-Meyer Delius, fanden sich anderweitige gonorrhoische Komplikationen. Solche fanden sich auch in den Fällen von Baermann, Lannois, Buschke und Rost, in denen das Bestehen einer Gonorrhoe nicht sicher erwiesen werden konnte. Eine besondere Rolle unter ihnen nimmt der Fall Baermann ein, insofern als dieser Autor sowohl aus der Harnröhre wie aus dem Blut einen der Xerosegruppe zugehörigen Erreger züchten konnte. Obwohl sich in keiner Lokalisation Gc. nachweisen ließen, glaubt Baermann, daß es sich doch vielleicht um einen gonorrhoischen Prozeß gehandelt haben mag. Zu einer andern Anschauung kommt Buschke auf grund einer im übrigen analogen Beobachtung bei einem Fall von Gelenkerkrankung mit analogem Exanthem, bei dem die Harnwege in Form einer nicht gonorrhoischen Zystitis erkrankt waren. B. ventiliert dabei die Frage, ob vielleicht Gelenk- und Hautaffektion auf der Basis einer anderweitigen Infektion der Harnwege entstehen könnte, ohne die Möglichkeit ganz abzulehnen, daß eine abgelaufene Gonorrhoe ätiologisch in Betracht käme. In dem Fall A. liegt keine Notwendigkeit vor, die Annahme einer solchen anderweitigen Infektion zu machen, da der Patient selbst angibt, daß im Anschluß an den 3. Tripper sich andauernd Gelenkschmerzen und Schwellungen eingestellt haben, in deren weiterem Verlauf sich der Ausschlag hinzugesellt habe. Solche Gelenkrezidive nach abgeheilter gonorrh. Harnröhren-



erkrankung sind bekanntlich durchaus nichts Seltenes, sie pflegen jedoch fast stets eine sehr günstige Prognose zu haben. Daß sie unter Umständen durch zunehmende Ankylosen und sekundäre Muskelatrophien unter allgemeiner Erschöpfung zum Tode führen können, hat erst in jüngster Zeit Rost gezeigt. Gerade mit den Rostschen Fällen weist der Fall A. eine besondere Ähnlichkeit in Bezug auf die Dauer und Schwere der Erkrankung wie die Art des Exanthems auf, so daß auch hier trotz des augenblicklichen leidlichen Zustands eine sehr zweifelhafte Prognose zu stellen ist. Daß auch die Exantheme in gleicher Weise wie der Gelenkerkrankungen einige Zeit nach völligem Ablauf der Harnröhrenerkrankung ohne erkennbare Ursache zu rezidivieren vermögen, beweisen die zweimaligen Nachschübe des Exanthems im Falle P. Zum Vergleich mit dem Fall A. seien die 3 Fälle Rost und der 5. Fall aus der Arbeit von Arning.- Meyer Delius auszugsweise hier angeführt.

Rost, Fall 1. 1891 1. Gon. 1893 3. Gon. mit anschließenden wechselnden Gelenkschwellungen, Zystitis und pernephritischem Abszeß. 1895 volle Dienstfähigkeit (Offizier). 1898 im März 40 Malariaanfälle. April-Oktober 1898 wechselnde Ergüsse in beiden Knien.

Juni 1899 beiderseitiger Kniegelenkerguß, zeitweise unter Behandlung mit Punktionen und Kompression zurückgehend, rasch rezidivierend, beginnende Atrophie beider Unterschenkel. 1900 Urethritis post. festgestellt und behandelt. Unter immer neuen Gelenkschwellungen allmähliche Ankylose fast aller großen Körpergelenke und weitgehende allgemeine Muskelatrophie. Exitus 1906 unter allgemeiner Erschöpfung. Seit 1902 vereinzelt am Rumpf vorwiegend an den Extremitäten linsen- bis fünfpfennigstückgroße, scharf begrenzte, leichterhabene Effloreszenzen, die peripher hornartige Auflagerungen bildeten, während sie im Zentrum abheilten. In abwechselnder Weise befällt das Exanthem bis 1906 alle Körperpartien, indem es jeweils unter Bildung hornartiger Schuppen abheilt.

Fall 2. 1904 Gelenkrheumatismus, angeblich ohne Gonorrhoe. Seit Juni 1905 Entzündung und schmerzhafte Schwellung der Gelenke der unteren Extremitäten, später aber auch der oberen, die bei refraktärem Verhalten gegen jede Medikation zu Ankylose aller großen Körpergelenke führen. September 1905 tritt ein zunächst pustulöses Exanthem am Handrücken auf, das unter Borkenbildung zunächst abheilt, um bald an andern Stellen, besonders den Streckseiten der Extremitäten, sowie Fußsohlen und -Rücken in ähnlicher Weise aufzutreten. An den Fußsohlen Bildung zusammenhängender, hornartiger Auflagerungen, an den



übrigen Stellen des Körpers hirsekorngroße, erhabene, hornartige, mit dicken, hornigen Schuppen bedeckte Effloreszenzen, die zum Teil Flüssigkeit oder breiartigen Inhalt einschließen. Bildung von Effloreszenzen auf dem Nagelbett, die die unförmig veränderte Nagelplatte abheben. 18./X. Unter zunehmendem Kräfteverfall bei ausgedehnten Ankylosen und Muskelatrophien Exitus an Dekubitus mit sekundärem Erysipel.

3. Fall. 1896 3. Gon., die in ein chronisches Stadium übergeht und zu multiplen Gelenkaffektionen führt, in deren Verlauf ein Ausschlag an den Fußsohlen auftritt.

Nov. 1909. Ausbruch von schwerer Gelenkentzündung mit sekundärer Deformation und Ankylosen fast aller größerer und kleinerer Gelenke.

Januar 1910. An den Füßen beginnendes, später über Hände, Kopf, Gesicht, Rücken sich ausbreitendes Exanthem in Form von mehrfachen Hornlagen, die sich von gerötetem Grund erheben, am Rand stark schilfern. Kreisförmige oder serpiginöse Begrenzung der Herde, die sowohl isoliert angeordnet sind als auch konfluieren. Besondere Dicke der Effloreszenzen unter den Nagelplatten, die brüchig, glanzlos, durch wuchernde Hornmassen von der Unterlage abgehoben sind. Stärkste flächenhafte Ausbreitung an den Fußsohlen. Strictur part. ant. und membran. urethr. 1. und 2. Urinportion trübe, im Sediment zahlreiche Bakterien, Leukozyten, Epithelien, keine Gc. nachweisbar. Gleichzeitig schwerer Herzfehler und Nephritis.

Arning und Meyer Delius, Fall 5. 50jähriger Händler. 1881 1„ 1889 2. Tripper mit Hydrops gen. Seitdem häufig Harnröhren- und Fußgelenkrezidive, die Fußgelenke deformiert. 1907 3. Tripper, in dessen Verlauf Schmerzen und Schwellung der Hüft-, Fuß- und Zehengelenke. Im selben Monat Auftreten von guirlandenförmig angeordneten, schuppenden Flecken am Penis und Auflagerung einer Hornschicht an beiden Fußsohlen, mit eingelagerten linsen- bis fünfpfennigstückgroßen Horneffloreszenzen, die im Innern atheromatöse Massen enthalten. Es werden der Reihe nach die verschiedensten Körpergelenke von Schwellungen befallen, die im Lauf von 3 Monaten mitsamt dem Exanthem verschwinden bei noch bestehendem, aber gonokokkenfreien Ausfluß. Nach 7 Monaten mit denselben Gelenkschwellungen und denselben Veränderungen an den Sohlen sowie gonokokkenfreiem Ausfluß Neuaufnahme. Während der Beobachtung neues Auftreten von stecknadelkopf- bis hirsekorngroßen Effloreszenzen an Brust und Bauch, die aber, sowie die Fußsohlenauflagerungen, nach Abheilung der Gelenkschwellungen spontan abheilen.

Aus diesen, unserem 3. Fall in vielfacher Beziehung so ähnlichen Fällen, wie aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß das gon. Exanthem hinsichtlich der Rezidivneigung eine große Ähnlichkeit mit den gonorrhoischen Gelenkerkrankungen zeigt. Andererseits scheint eine gewisse Abhängigkeit von



ihnen zu bestehen, da sie, von den wenigen bereits aufgezählten Ausnahmen abgesehen, sich erst nach dem Auftreten von Gelenkerkrankungen etablierten. Diese Frage des etwaigen Zusammenhangs beider Erkrankungen führt zu der weiteren Fragestellung, wie die Entstehung des Exanthems überhaupt zu erklären ist. Jeanselme und ihm folgend einige französische Autoren, glaubten dafür die Vermittlung des Nervensystems in Anspruch nehmen zu müssen. J. stützt sich dabei in erster Linie auf die symmetrische Anordnung des Exanthems, auf die ebenfalls symmetrischen, schweren trophischen Störungen der Muskulatur, sowie auf den stets mißlungenen Nachweis von Gonokokken in den Effloreszenzen resp. im Blut. Dies kann vielleicht auf die diffizilen Eigenschaften des Gonokokkus zurückgeführt werden, die den sicheren Nachweis der gonorrhoischen Natur metastatischer Prozesse ebenfalls relativ lange hinauszögerte. Es sei auch auf die völlige bakteriologische Sterilität vieler Gelenkergüsse im Verlauf einer Gonorrhoe hingewiesen, obwohl an deren metastatischer Natur auf grund der gesicherten Befunde nicht zu zweifeln ist. Abgesehen davon beweist natürlich dieses negative Moment noch gar nichts gerade für eine Vermittlung durch das Nervensystem. Nicht minder hinfällig erscheinen die andern von J. angeführten Gründe. Man kann es als Zufall und nicht einmal als besonders auffälligen Zufall betrachten, daß bei der Multiplizität der ergriffenen Gelenke symmetrische Gelenke von Ergüssen befallen werden, und dann sekundär infolge der Ankylosen die den befallenen Gelenken zugehörige Muskulatur atrophieren. Es handelt sich also um keine zentrale trophische Störung, sondern lediglich um eine Inaktivitätsatrophie, wie die Angaben der französischen Autoren einer normalen elektrischen Reaktion es bestätigen. Ebenso fanden sie völlig normale Sensibilitätsverhältnisse, und lediglich in einzelnen Fällen eine Erhöhung der Sehnenreflexe, aus denen keinerlei Schlüsse gezogen werden können. Und schließlich hat sich auch die Symmetrie der Erkrankung nur in einigen Fällen erwiesen, in den späteren, so z. B. in den angeführten und unsern Beobachtungen, war das Exanthem durchaus nicht auf Fußrücken und -Sohlen beschränkt. Aus allen diesen Gründen dürfte die

nervöse Theorie in erster Linie historische Bedeutung besitzen. Das gleiche gilt von der Lewinschen Reflextheorie bis zu einem gewissen Grad. Selbst wenn man seinen Beobachtungen des Auftretens erythematöser Knoten an den Unterschenkeln nach experimentellen Harnröhrenreizungen eine Beweiskraft für die reflektorische Entstehung gewisser erythematöser Formen des gon. Exanthems, zuerkennen will, so imponieren die ganzen klinischen Erscheinungen im Verlauf des vesikulös-hyperkeratotischen Exanthems als ein davon derartig verschiedenes Bild, daß diese Erklärung unter keinen Umständen auf sie übertragen werden kann. Schließlich ist noch die theoretische Möglichkeit eines Arzneiexanthems infolge irgend eines in der Gonorrhoetherapie angewandten Medikaments auszuschließen. Dieser Ausschluß erscheint darum notwendig, weil bekanntlich vielfach der Versuch gemacht wurde, die erythematösen gonorrhoischen Exantheme als Arzneiexantheme aufzufassen. Das in unseren und andern Fällen beobachtete Auftreten des vesikulösen hyperkeratotischen Exanthems auch ohne Anwendung irgend eines Medikamentes schaltet diese Möglichkeit völlig aus. Eine Verwechslung mit Psoriasis, die differential-diagnostisch manchmal in Betracht kommen mag, zumal in der bei der Psoriasis nicht allzu ungewöhnlichen Kombination mit Gelenkveränderungen, kam in keinem unserer Fälle in Betracht, da sich entweder Bläschen oder Reste von solchen immer nachweisen ließen. Für die Erklärung der Ätiologie bleiben schließlich nur zwei Möglichkeiten übrig, die auch von den übrigen Autoren in erster Linie in Betracht gezogen wurden, nämlich die Wirkungen eines unbelebten Virus oder des Gonokokkus selbst, also entweder Wirkung von Gonotoxinen oder metastatische gonorrhoische Prozesse. Zu ersterer Annahme könnte der bisher stets mißlungene Nachweis des Gonokokkus in den Effloreszenzen wie im Blut verleiten; jedoch lehrt die Geschichte der übrigen gonorrhoischen Metastasen, daß es erst relativ lange Zeit nach der Entdeckung des Gonokokkus gelang, denselben in seinen Metastasen tatsächlich nachzuweisen. Jedenfalls wäre es bei der Annahme einer Wirkung von Gonotoxinen immerhin merkwürdig, wieso sie nach jahrelangen Remissionen wie im Fall 2 von Rost beim



Wiederauftreten von Gelenkerscheinungen plötzlich von neuem einen Ausbruch eines gleichartigen Exanthems verursachen sollten. Die zweite Annahme erscheint daher ungleich wahrscheinlicher, und die Annahme einer Bildung eines Depots von lebenden Gonokokken an irgend einer Körperstelle nach Ablauf der Harnröhrenerkrankung und der event. sonstigen Metastasen hätte durchaus nichts mit unseren sonstigen biologischen Auffassungen Unvereinbares. Erinnert sei nur an die Bildung von Typhus-[1]) etc. Herden an irgend einer Stelle des Knochensystems. Von hier aus können sie dann aus irgend einer Ursache ins Blut gelangen und zuglich die Gelenk- und die Hauterkrankung auslösend, event. noch nach Jahren auch nur eine der beiden Erkrankungsformen hervorrufen. Eventuell kann auch die Gelenkerkrankung eine Prädisposition für die Etablierung der Hautprozesse bilden durch die schwere Ernährungsstörung des ganzen zum Gelenk gehörigen Körpergebiets, ohne daß der Hautmazeration durch den Schweiß der hilflosen Patienten eine generelle Bedeutung zukommt, wie es Chauffard annimmt. Experimentell suchten Chauffard und Fiessinger dies zu beweisen dadurch, daß sie in kleinen unter Uhrglasverschluß gehaltenen Partien der Haut durch Überimpfung von Bläscheninhalt kleine Effloreszenzen erzielen konnten, was ihnen in andern Hautpartien nicht gelang. In den ersten beiden unserer Fälle, besonders im Fall P., gelang es, an den Zehen und Fußsohlen durch Pinselung mit Jodtinktur oder mit Chrysarobin resp. mit Pflasterbehandlung während und nach Ablauf des Exanthems Bläschen zu erzeugen, die völlig den späteren Rezidiven des P. entsprachen. Es gelang dies aber nur in nächster Nähe der schon bestehenden Effloreszenzen, nicht dagegen bei Versuchen an Brust und Rücken der Patienten. Dagegen mißlangen die Versuche bei dem Patienten A. völlig, so daß auf das geringe Resultat in den ersten beiden Fällen hin wohl keine weiteren Schlüsse erlaubt sind.

Zur Entscheidung der Frage der gonorrhoischen Spe-

---

[1]) Buschke hat Typhusbazillen in einem abgeschlossenen Knochenherd einer Rippe 7 Jahre nach Ablauf des Typhus abdominalis nachgewiesen. Dieselben waren virulent. (Fortschr. der Medizin 1894. Nr. XV u. XVI.



zifität der Prozesse ist schließlich in allen 3 Fällen die Erzielung einer Lokalreaktion mittels Arthigoninjektionen versucht worden, eine Methode, die schon Sobotka versucht hat. Leider berichtet S. nicht, ob er die Injektionen nur intramuskulär oder auch intravenös vornahm; die von ihm beobachteten hohen Temperatur- und Pulsanstiege konnten wir nicht bei intramuskulärer Arthigonapplikation beobachten, dagegen traten sie eine halbe Stunde nach intravenöser Injektion mit Schüttelfrösten auf. Auch das Allgemeinbefinden wurde durch den schweren Kollaps für zwei Tage sehr beeinträchtigt. Aber sowohl bei intramuskulärer wie bei intravenöser Injektion konnte weder eine Beeinflussung der Exantheme noch der Gelenkergüsse festgestellt werden. Anbetrachts dieses negativen Resultats und des ohnedies nicht günstigen Allgemeinbefindens des Patienten A., wurden bei diesem nur intramuskuläre Injektionen ausgeführt, ebenfalls ohne Erzielung einer Lokalreaktion. Einen Schluß daraus zu ziehen im Sinn eines Gegenbeweises gegen den Zusammenhang des Exanthems mit der Gonorrhoe erscheint nicht erlaubt, um so weniger, als eine Reihe anderer durch Metastasen komplizierter Fälle von Gonorrhoe bei Behandlung mit Arthigoninjektionen bei uns nicht den geringsten Effekt im Sinn einer Lokalreaktion aufwiesen.

Haben die klinischen Beobachtungen der zuletzt beobachteten Fälle den Zusammenhang zwischen den vesikulösen und hyperkeratotischen Formen des Exanthems bewiesen, so ergaben die histologischen Untersuchungen der Effloreszenzen ein gleiches Resultat, im Gegensatz zu den ersten histologischen Untersuchungen. Vidal begnügte sich in seiner Arbeit mit der Mitteilung, daß die Exantheme im histologischen Bild im wesentlichen einem Cornu cutaneum glichen. Von späteren Autoren berichteten Jacquet und Ghika, ebenso Robert, das Vorhandensein einer Dermite papillaire. Chauffard berichtet 1897 in seiner ersten Arbeit über Erweiterung der Blutgefäße, Auswanderung von Leukozyten in deren Umgebung und in die tieferen Epidermisschichten sowie Verbreiterung und Verlängerung der Papillen. Baermann glaubt den primären keratotischen Charakter des Exanthems bezweifeln zu müssen, und sieht das primäre Moment in einer Parakeratose, die sich



an den Stellen mit primär verhornender Epidermis als mit Exsudation verbundene Parakeratose, an den Stellen ohne solche, als reine Exfoliation repräsentiere. Roth nahm auf Grund der im Verlauf des Exanthems beobachteten Erythembildung eine Umwandlung aus Prozessen von primär erythematöser Natur an. Chauffard und Froin stellten durch mehrfache Exzisionen an zwei verschiedenen Fällen von gon. Exanthem außer den bereits früher von Ch. gefundenen Veränderungen des Papillarkörpers, allgemeines Ödem der Kutis fest, Verdünnung der Epidermis im Bereich der Effloreszenz, bläschenartige Degeneration vieler Zellen des Rete Malpighii, mehr oder minder ausgedehnte Zellinfiltrate in demselben; je nach dem Entwicklungsstadium Fehlen des Stratum granulosum, zahlreiche parakeratotische Zellagen der Hornschicht mit Einlagerung von Exsudat oder Leukozyten. Ch. und Froin fassen ihre Resultate dahin zusammen, daß es sich nicht um um eine Hyperkeratose, sondern um eine Dermatite papillaire parakératosique handle. Löhe konstatierte in einem Fall von exquisit bläschenförmigem gonorrhoischen Exanthem starke Erweiterung und perivaskuläre Infiltration der Gefäße der Subpapillärschicht mit spärlichem Ödem, Durchsetzung des Epithels in ganzer Ausdehnung durch einen mit teits zelligem, teils detritusartigem Inhalt erfüllten Hohlraum, dem eine Hornschicht sowie eine serös durchtränkte Schicht von Leukozyten und Epithelien und Kerntrümmern auflagen, die der klinischen Kruste entsprachen. Arning und Meyer Delius fanden Ödem und perivaskuläres Infiltrat des Papillarkörpers, Status spongoides der Basalzellenschicht, Verbreiterung und bläschenförmige Degeneration des zahlreiche Hohlräume einschließenden Rete, Fehlen des Stratum granulosum und der Hornschicht und Auflagerung einer Kruste aus geronnenem Serum und Zelldetritus resp. aus eingedickten Leukozytenkernen und parakeratotischen Zellagen. Sobotka schildert in besonders sorgfältiger Weise dieselben Veränderungen und weist auf die Bildung parakeratotischer Schichten an Boden, Decke der intraepithelial oder zwischen Rete und Strat. granul. gelegenen Hohlräume, sowie Parakeratosenbildung über ihnen und event. neuer Blasenbildung auf dem Boden der alten hin.

Diese Befunde bestätigten die von den Pat. P. und N. angefertigten Präparate in allen wesentlichen Punkten, während bei dem Pat. A. aus äußeren Gründen Probeexzision unterblieb. Die exzidierten Effloreszenzen wurden in Formalin, dann in aufsteigendem Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet, die Schnitte sodann nach van Gieson mit Weigertscher Elastikafärbung, Hämatoxylin-Eosin, Methylenblau und nach Gram gefärbt. Letztere Färbungen ergaben in keinem Präparat Anwesenheit von Mikroorganismen. Abgesehen von vereinzelten Exsudatzellen auch in der Tiefe der Kutis, fanden sich die Hauptveränderungen in der Papillar- und Subpapillarschicht. Auch an Stellen, über denen die Epidermis noch völlig intakt war, fanden sich Erweiterung der Gefäße und ein zum Teil mit ihnen noch im nachweisbaren Zusammenhang stehendes Infiltrat von mononukleären Leukozyten, Fibroblasten, Plasmazellen und ganz vereinzelten polynukleären Zellen. Die elastischen Fasern zeigten normales strukturelles und tinktorielles Verhalten, die Bindegewebsfibrillen der obersten Kutislagen sind leicht gequollen. Die Papillen selbst zeigen sich in wechselndem Maß zellig infiltriert und erscheinen dadurch im allgemeinen vergrößert, einige jedoch durch die stark gewucherten Retezapfen zusammengedrückt und verschmälert, so daß die Grenzlinie zwischen Epidermis und Kutis höchst irregulär erscheint, um so mehr, als an vielen Stellen das Infiltrat direkt in die Epidermis übergreift. Die Basalzellenschicht erweist sich an manchen Stellen völlig normal, gewissermaßen nur passiv vorgewölbt, an andern Stellen zeigt sie zahlreiche Mitosen und Zellimmigration. Das Rete zeigt sich im ganzen Bereich der Effloreszenz durchweg als der Sitz von verschiedenartigen Veränderungen. Zunächst finden sich mächtige Herde von entzündlichen Infiltraten. Außer der starken Wucherung der Retezellen in die Tiefe, zeigen die Kerne deutlich bläschenförmige Quellung. Als auffälligsten Befund weist das Rete die Bildung von Hohlräumen auf, die, wie eine Serie aufeinander folgender Schnitte beweist, in der innersten Schicht des Rete mit dem Absterben der Kerne beginnt. Die dadurch gebildeten Zellücken vergrößern sich rasch und grenzen sich schließlich als rundliche Hohlräume gegen die sie um-

gebenden abgeplatteten Retezellen ab. Sie enthalten zum Teil einen Detritusbrei mit einzelnen noch eben erkennbaren Epithelium- und mono- und polynukleäre Leukozyten. Die Hohlräume durchsetzen an einigen Stellen fast die ganze Breite des Rete, jedoch sind sie von den darüber und darunter liegenden Schichten durch Lagen abgeplatteter Zellen getrennt. Das Strat. granul. ist an vielen Stellen gänzlich vom Infiltrat durchsetzt, im Bereich der Effloreszenz teilweise völlig verschwunden. An seiner Stelle findet sich hier eine teils zellige, teils aus geronnenem Exsudat bestehende Masse, die die Hornschicht blasenförmig nach außen vorwölbt. Am Rand dieses Infiltrats ist das Strat. granul. zu mehreren Zellreihen verdickt und teilt sich dann gewissermaßen dichotomisch derart, daß ein Teil der Zellagen des strat. gran. dem Rete aufliegend den Boden der Blase, die andern zusammen mit den Hornschichten die Decke bildet. Sowohl am Boden wie an der Decke der Blase gehen sie über in eine mehrfache Lage sehr glatter, spindelförmiger Zellen. Soweit ließen sich diese Veränderungen an den Präparaten des Pat. P. verfolgen; eine weitere Exzision an stärker verhornten Blasen mußte aus äußern Gründen unterbleiben. Dennoch lassen die mikroskopischen Bilder, die die Exzision vom Patienten N. ergab, ein völlig klares Bild des weiteren histologischen Vorgangs erkennen Die Veränderungen, die das exzidierte, in derselben Weise in Formalin gehärtete Stück der Fußsohle ergab, zeigten eine weitgehende Übereinstimmung mit den Beschreibungen der früheren Autoren speziell Chauffard, Froin und Sobotka. Um die Terminologie früherer Autoren beizubehalten, handelte es sich um eine Papilloepidermitis, bestehend in einem sehr dichten Zellinfiltrat der Subpapillarschicht und vornehmlich des Papillarkörpers. Nur an einer Stelle der Kutis fand sich ein eng umschriebenes, dichtes Infiltrat, das als Beginn eines rezidivierenden Entzündungsprozesses zu deuten sein dürfte. Durch das aus mononukleären Leukozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Fibroblasten bestehende Infiltrat sind die Papillen vergrößert und rufen durch ihre Vorstülpung eine Verdünnung des Rete Malpighii an diesen Stellen hervor. Während sich das Infiltrat an vielen Stellen gut gegen die



Epidermis abgrenzt, geht es an andern Stellen kontinuierlich in dieselbe über. Basalzellenschicht, Rete, Strat. granul. zeigen zahlreiche Mitosen, sowie Einlagerungen des zelligen Infiltrats, die eine zapfenfärmige Wucherung der Reteleisten in die Tiefe zur Folge haben. Diesem so veränderten Rete sitzt die eigentliche, makroskopisch als Hornkuppe imponierende Effloreszenz auf. Sie weist einen deutlich geschichteten Rand auf und läßt als ihre Basis eine dem Rete eng aufliegende, wohl abgegrenzte Lage parakeratotischer Zellen erkennen. Dann folgt eine Lage Infiltrat und neue Schichten immer kernärmer werdender parakeratotischer Lagen, unterbrochen von einzelnen Infiltratzügen, die schließlich verschwinden, so daß die oberste Partie der Effloreszenz eine sehr dicke, völlig kernlose Hornpartie darstellt.

Aus der Übereinstimmung, die die Präparate der beiden Patienten darbieten, läßt sich als natürliche Konsequenz der Schluß ziehen, daß sie verschiedene Stadien desselben Prozesses darstellen; während in den Präparaten P. makroskopisch eine Blase, mikroskopisch eine teils zellige, teils seröse Exsudation zwischen Rete und Hornschichten bestand, ist in den Präparaten von N. das Exsudat und zum größten Teil auch das zellige Infiltrat verdrängt durch die starken parakeratotischen Schichten, die schon in den Präparaten P. zu erkennen waren. Arning und Meyer Delius fanden über der in der gleichen Weise veränderten Malpighiischen Schicht eine dicke, aus eingedickten Leukozytenkernen und parakeratotischen Hornlamellen bestehende Kruste, entstanden durch die Zerreißung der Blasendecke. Eine solche war in unseren Fällen nirgends zu konstatieren, vielmehr hat die Hornschicht der Fußsohlen eine solche verhindert und unter der schützenden Horndecke erfolgte die Verdrängung des Exsudats durch die neueingelagerten parakeratotischen Lagen. Es läßt sich nicht bezweifeln, daß die Lokalisation des Exanthems an dem physiologischer Weise mit starker Hornschicht versehenen distalen Extremitätenabschnitten ein begünstigendes Moment für die Überproduktion an Hornsubstanz gebildet hat. Eine genügende Erklärung dafür ist sie aber um so weniger, als die hornartige Umwandlung der ursprünglichen Bläschen auch an andern

Körpergegenden, z. B. im Gesicht, erfolgte. Die Frage, wieso im Gegensatz zu sonstigen entzündlichen Prozessen der im Verlauf oder im Anschluß an gon. Allgemeinerkrankungen auftretende Entzündungsprozeß des Papillarkörpers und Rete Malpighii zur Wucherung der Hornschichten führt, ist daher noch nicht als geklärt zu betrachten.

Zusammenfassend können als das Resultat der bisherigen Beobachtung folgende Sätze als bewiesen angesehen werden.

1. Im Verlauf von durch anderweitige Prozesse komplizierten gonorrhoischen Harnröhrenerkrankungen erkrankt die Haut an einem Exanthem, das sich nach kurzem vesikulösen Stadium in Form lang bestehender, hornartiger Kuppen, umgeben von den Resten der früheren Blasen, repräsentiert. Die Lieblingslokalisation stellen Fußsohlen und -Rücken, nächstdem Handrücken und Beugeflächen inklusive der Nagelbetten dar. In selteneren Fällen kommt es zu einer Ausbreitung des Exanthems auch auf andere Körperpartien.

2. Das Neuauftreten des Exanthems bei neuen gonorrhoischen Infektionen resp. Rezidiven läßt die ätiologische Abhängigkeit des Exanthems von der Gonorrhoe trotz des mangelnden bakteriologischen Nachweises als gesichert erscheinen.

3. Das Exanthem tritt meist im Gefolge von gonorrhoischen Gelenkerkrankungen auf und kann zugleich mit diesen einen jahrelangen Verlauf mit ungünstiger Prognose annehmen. Der Zusammenhang einiger weniger Fälle von einem ganz gleichartigen hyperkeratotischen Exanthem im Verlauf von Gelenkerkrankungen mit einer früheren Gonorrhoe ist wahrscheinlich, aber nicht bewiesen.

4. Im mikroskopischen Bild handelt es sich um einen in den höheren Kutislagen beginnenden, im Papillarkörper und im Rete Malpighii am intensivsten ausgeprägten Entzündungsprozeß, der unter Bildung von Hohlräumen im Rete zur Abhebuug der Hornschichten durch ein zellig seröses Exsudat führt. Durch Einlagerung immer neuer parakeratotischer Zelllagen kommt es zur Bildung von dem Rete aufgelagerten, mit Zellschichten durchzogenen Hornlamellen unter Eintrocknung des Exsudats.



Literatur.

Arning, E. und Meyer Delius, H. Beitrag zur Klinik der gonorrhoischen Hyperkeratosen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1911. Bd. 108. — Baermann, G. Über hyperkeratotische Exantheme bei schweren gonorrhoischen Infektionen. Ebenda Bd. 69. S. 363. — Buschke, A. Über Exantheme bei Gonorrhoe. Ebenda Bd. 48. S. 181. — Derselbe. Über universelle symmetrische entzündliche Hyperkeratosen auf uroseptischer und arthritischer Basis. Ebenda 1912. Bd. 113. S. 223. — Derselbe. Hautkrankheiten bei Gonorrhoe. Hdbch. d. Geschlechtskrankheiten. 1912. Bd. 2. S. 265. — Chauffard. Infection blennorrhagique grave avec productions cornées de la peau. Ref.: Annal. de derm. et de syphil. 1897. S. 793. — Chauffard et Froin. Étude clinique et anatomo-pathologique sur la kératose blennorrhagique. Arch. de médicine experim. 1906. S. 609. — Chauffard et Fiessinger. Keratosis blenorrhagica. Iconographia dermatologica. 1910. H. 15. S. 193. — Hodara. Ein Fall von Gonokokkämie und generalisiertem gon. Exanthem. Dermat. Wochenschr. 1912. Bd. 54. Nr. 14. — Jacquet et Ghika. Sur un cas d'arthroblenorragie avec troubles trophiques. Société médic. de Paris. 1897. — Jeanselme. Troubles trophiques dans la blenorrhagie. Annales de derm. et de syphiligraphie. 1895. pag. 525. — Lannois. Arthopathies récidivantes . . . d'origine blenorrhag. Société med. des hôpit. de Paris. Ref. Annal. de derm. 1899. S. 998. — Lewin, G. Erythema exsudat. multiforme. Charitéannalen 1870. — Löhe, H. Über einen Fall von herpetiformem, gonorrhoischem Exanthem. Dermatol. Zeitschr. 1908. Bd. 15. S. 475. — Robert, E. Contribution à l'étude des troubles trophiques cutan. dans la blenorrhagie. Thèse de Paris. 1897. — Rost, G. Seltene Komplikationen der Gonorrhoe: hyperkeratotische Exantheme und universelle ankylosierende Arthritis. Dermat. Zeitschr. 1911. Bd. 18. H. 3. S. 238. — Roth. Zur Kasuistik des hyperkeratotischen gonorrhoischen Exanthems. Münch. Med. Wochenschr. 1905. S. 1041. — Schultz. Beiträge zur Biologie des Gonokokkus. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 49. H. 1. — Sobotka. Pustulös-hyperkeratotisches Exanthem. Dermat. Wochenschr. 1913. Bd. 56. S. 158. — Vidal. Eruption généralisée et symmetrique de croûtes cornées avec chute des ongles d'origine blenorrhagique coincidant avec une polyarthrite de même nature. Annal. de derm. et de syphiligraph. 1893. S. 3. — Wadsack. Gonorrhoisches Exanthem. Verhandl. d. Charitéges. 1906. Angeführt nach Buschke, Hautkrankheiten bei Gonorrhoe.

Eine eingehende Zusammenstellung der Literatur findet sich in der zitierten Arbeit von Buschke im Handbuch der Geschlechtskrankheiten.

Eingelaufen am 9. März 1914.



Aus dem St. Ludwig-Hospital in Turin.

Beitrag zum Studium der skrofuloiden Adenopathien hereditär-syphilitischer Individuen.

Von Privatdozent Dr. **Karl Vignolo-Lutati.**

(Hiezu Taf. XVIII.)

In seiner Abhandlung über die Syphilis beschreibt Fournier beim Kapitel der sekundären Adenopathien unter dem Namen „écrouelles sécondaires" eine strumöse Form, die von den Adenopathien der Sekundärperiode bei einigen hereditär-tuberkulösen oder tuberkulösen Individuen in direkter Beziehung zur Qualität des Bodens, auf dem sich die Syphilis entwickelt hat, angenommen würde. In ihrem Beginn unterscheiden sich diese Adenopathien durchaus nicht von den typischen sekundären Adenopathien, aber erheblich an Volumen wachsend, erreichten sie bald sogar die Dimension eines Hühnereies, und indem sie zuweilen untereinander zu einer einzigen unregelmäßigen Masse verschmölzen, nähmen sie das Aussehen der charakteristischen Drüsenschwellungen der Skrofeln an. Diese Adenopathien können sich, nachdem sie eine Reihe von Monaten stationär, torpid geblieben sind, in einem gegebenen Augenblick langsam resorbieren oder sie entzünden sich langsam, werden leicht schmerzhaft und kommen zur Verwachsung mit dem unterliegenden Gewebe und der Haut, nehmen pastöse und fluktuierende Beschaffenheit an, die sie bedeckende Haut rötet sich, wird dünner und bricht an einer oder mehreren Stellen auf, so daß Fistelgänge entstehen, und es tritt ein körniger Eiter aus, ähnlich dem Sekret tuberkulöser Suppurationen, und dieser Eiter hat, auf Tiere überimpft, bei diesen die Tuberkulose hervorgerufen. Diese Drüsenvereiterungen, sagt Fournier, sind Misch-Zwitterläsionen, bei denen die

Syphilis und die Tuberkulose jede ihren Teil beanspruchen können. Schon die alten Autoren hatten übrigens von strumoiden Adenopathien der Syphilis, von syphilostrumösen Adenopathien, von ganglionärer Syphilo-Skrofulose gesprochen, und es ist bekannt, daß Ricord diesen syphilitisch-skrofulösen Symptomkomplex mit dem berühmt gebliebenen Namen „Scrofulate de vérole" getauft hat. „La syphiloscrofule a bien positivement ses sièges de prédilection, ce sont les ganglions aimés de la scrofule, qui se prêtent le plus volontiers à cette association des deux diathèses" (Fournier).

Wenn es aber auch wahr ist, daß die sekundären syphilostrumösen Adenopathien in ihrer Entwicklung durch hereditäre oder individuelle Prädisposition, durch lymphatische oder skrofulöse Diathese, mit einem Wort durch das Terrain, auf dem die Syphilis entsteht, begünstigt werden, „parfois cette forme d'adénopathies se montre contre toute attente sur des sujets exempts (en apparence du moins) de toute tare strumeuse et restés indemnes jusq'alors de toute manifestation tuberculeuse. Il semblerait donc de la sorte que la syphilis peut servir d'incitation, de pretexte à une première éclosion tuberculeuse. Lorsqu'il nous est donné d'assister ab ovo ad finem au développement de lésions mixtes de ce genre, il n'y a pas danger pour nous d'en méconnaître le double charactère. Car alors nous les voyons en pleine évidence naître originairement de la syphilis, puis subir ultérieurement la dégéneration strumeuse. Rien de plus simple".

Aber die Sache ist ganz anders, wenn der Arzt nur dem letzten Teile dieser Krankheitsentwicklung assistiert und nicht über die syphilitischen Präzedentien des Kranken unterrichtet ist, weil in diesem Falle der Mischcharakter der Läsion Gefahr läuft, unbeobachtet zu bleiben; der Arzt ist überzeugt, eine skrophulöse Adenopathie vor sich zu haben und hat nicht die Beziehungen dieser Adenopathie zur Syphilis vor Augen. Aus diesem Grunde hauptsächlich scheinen die sekundären syphiloskrofulösen Adenopathien viel seltener zu sein, als sie es in Wirklichkeit sind. Die Skrofulo-Tuberkulose stellt zweifellos einen schweren Faktor bei der Syphilis dar, insofern als sie

sehr häufig und zuweilen sehr frühzeitig der Syphilis eine bedeutende Malignität der Charaktere ihrer Manifestationen verleiht. Aber in vielen Fällen zeigt sich der Einfluß eines skrofulösen Terrains auf die Syphilis wesentlich darin, daß die Syphilis einen denutritiven, depressiven, kachektischen Typus annimmt, oder darin, daß sie in jenen Systemen auftritt, die Prädilektionsstellen der skrophulösen Manifestationen sind; im letzteren Falle äußert sich die Syphilis mit strumösen Adenopathien von torpider Evolution, mit Tendenz zur Suppuration, mit Osteoperiostitiden, die zur Bildung von Abszessen und Nekrosen kommen, mit chronischen kalten Arthropathien, die an den sogenannten Tumor albus der Tuberkulösen erinnern, mit Irititiden, Iridochorioditiden und besonders mit Keratitiden, mit Laryngitiden ulzeröser Form, die Larynxphthise vortäuschen, mit Otitiden und intranasalen Läsionen, welche die Schleimhaut und die Knochen betreffen und sich mit Ozaena und Nekrose manifestieren, die ihrerseits zu Perforationen und permanenten Deformitäten führen.

Wenn eine Assoziation von Skrofulose und Syphilis existiert, so finden die symptomatischen Manifestationen dieser Assoziation meist ihren Ausdruck in einer Zwitterphysignomie, die Fournier Hybridite pathologique nennt, und die aus einer Gesamtmischung der Merkmale der syphilitischen Läsionen mit denen der skrofulösen Läsionen resultiert. Angesichts dieser zwitterhaften Manifestationen führt die diagnostische Orientierung zu therapeutischen Irrtümern vorwiegend oder ausschließlich für eine der beiden assoziierten Krankheitsformen, und so geschieht es, daß der Skrofulo-Syphilitiker nur als Syphilitiker oder als Skrofulöser behandelt, meist nicht die Heilung der Manifestationen erreicht, mit denen er behaftet ist.

Wenn aber auch unzweifelhaft skrofulo-syphilitische Mischläsionen existieren, so muß man doch daran denken, daß es einige Formen gibt, die, obschon sie skrofulo-tuberkulöse Läsionen vortäuschen, rein syphilitisch sind. Und dieser Umstand ist begreiflicherweise von der höchsten Bedeutung eben wegen der prompt opportunen Richtung der Therapie.

Auf dem 25. französischen Kongreß für Chirurgie in Paris (Oktober 1912) lenkte Ménard die Aufmerksamkeit besonders auf einige Drüsenschwellungen des Halses, die man zuweilen bei sicher hereditär syphilitischen Kindern beobachtet, bei denen diese Drüsenschwellungen (skrofuloide Adenopathien) schnell durch spezifische Quecksilberbehandlung zur Heilung kommen, so daß sie immer als eine Manifestation hereditärer Syphilis interpretiert werden müssen „malgré une habitude clinique, qui voit là volontiers l'association de la syphilis avec la tuberculose".

Gerade mit Bezug auf diese syphilitischen skrofuloiden Adenopathien, d. h. Adenopathien, die nur scheinbar die Skrofulose vortäuschen, die aber absolut nicht als der Exponent einer Assoziation von Syphilis und Skrofulo-Tuberkulose angesehen werden dürfen, da sie mit anderen Worten nichts mit den von den alten Autoren beschriebenen syphilo-skrofulösen Adenopathien zu tun haben, will ich einen Beitrag persönlicher Beobachtungen geben, die ich bei sicher hereditär-syphilitischen Kranken gesammelt habe, bei denen es auf keinerlei Weise möglich war, die Koexistenz einer Tuberkulose zu demonstrieren.

I. Beobachtung (cf. Taf. XVIII, Fig. 1) Sie betrifft ein 13jähr. Mädchen. Vater und Mutter leben. Der Vater ist 42 Jahre alt, hat sich Syphilis mit 19 Jahren zugezogen und unregelmäßig behandeln lassen. Er heiratete mit 24 Jahren. Nach einem Jahr der Ehe hatte seine Frau einen Abort; $1^1/_2$ Jahre später wurde nach normaler Schwangerschaft ein toter Fötus geboren. Drei Jahre nachher kam nach regulärer Gravidität das den Gegenstand dieser Beobachtung bildende Mädchen zur Welt. Dasselbe bietet gegenwärtig in Beziehung zu seinem Alter eine unregelmäßige Entwicklung dar. Es fing mit $2^1/_2$ Jahren an zu gehen; die erste Dentition hatte einen späten Anfang, und das Gebiß ist jetzt stark alteriert; die mittleren oberen Schneidezähne sind sehr klein; außerdem zeigt das Gaumendach eine ziemlich tiefe spitzbogenförmige Exkavation. Man bemerkt einen leichten Strabismus, und auf der Kornea des rechten Auges besteht ein Leukom, das man auf eine von dem Mädchen im Alter von 4 Jahren durchgemachte Keratitis beziehen muß. Die Schienbeine sind etwas verkrümmt, und am rechten Schienbein findet sich nach dem unteren Drittel der Krista hin eine unregelmäßige, leicht pigmentierte Narbe, die sich in eine ziemlich tiefe Einbuchtung des Knochens versenkt. Vor etwa 3 Jahren hatte die Kranke am rechten Bein, an der Stelle, wo jetzt die



Knocheneinbuchtung ist, eine Anschwellung sich bilden sehen, die immer indolent bleibend nach und nach gewachsen war, bis sie die Größe einer Nuß erreichte. Kurze Zeit danach hatte sie auch die langsam vor sich gehende Bildung einer diffusen Vergrößerung der rechten Halsregion bemerkt. Wegen dieser Läsionen des Beines und Halses hatte sie $1^1/_2$ Jahre, bevor sie sich mir vorstellte, in einer chirurgischen Abteilung Aufnahme gefunden, wo ein Kurettement am Beine und auch in Korrespondenz der Halsdrüsenschwellungen vorgenommen worden war. Aber während am Beine nach dem chirurgischen Eingriff sich langsam die oben erwähnte Narbe gebildet hatte, entwickelten sich dagegen am Halse die Drüsenschwellungen langsam weiter. Die Kranke wurde in die Seebäder geschickt, weil sie ausdrücklich für tuberkulös erklärt worden war, sie wurde wiederholt Jodkuren unterworfen, aber ohne jegliches Resultat. Als die Kranke zum ersten Male in meine Poliklinik im St. Ludwig-Hospital kam, zeigte sie noch eine imponierende Schwellung an der rechten Halsseite, eine Schwellung, die sich in der Submaxillarregion nach unten und in der Mastoidalgegend nach oben ausdehnte, die im Zentrum eine pastöse, nicht fluktuierende Beschaffenheit darbot, an den Rändern hart sich anfühlte und von nicht gleichförmig rosafarbener, hier und da violetter Haut bedeckt war. Nach dem Unterkieferwinkel hin und in der Präaurikularregion bemerkt man mehr oder weniger pigmentierte, unregelmäßige, höckerige Narben, die dem Endresultat der zu operativen Zwecken ausgeführten Inzisionen während des Aufenthaltes in der chirurgischen Abteilung entsprechen. Durch die Gesamtuntersuchung der Kranken veranlaßt, die Diagnose auf hereditäre Syphilis zu stellen — ich fand auch eine positive Wassermannsche Reaktion, während die Pirquetsche und Morosche Tuberkulin-Reaktion negativ ausfielen — glaubte ich in das diagnostische Bild auch die Adenopathie der rechten Halsregion einbeziehen zu dürfen. Und meine diagnostische Vermutung inbezug auf dieses letzte Faktum hat eine glänzende Bestätigung im Ausgang der spezifischen, bei der Kranken durchgeführten Kur gefunden. Nach 16 Injektionen von Kalomel zu 0·05 *g* in Intervallen von 4—5 Tagen war die Drüsenschwellung der rechten Halsgegend vollständig verschwunden, und der Allgemeinzustand schien in überraschender Weise gebessert.

II. Beobachtung (cf. Taf. XVIII, Fig. 2). Es handelte sich um ein 17j. Mädchen, das um Aufnahme in die chirurgische Abteilung des St. Ludwig-Hospitals mit der Diagnose „skrofulöse Adenitiden der rechten Halsregion" eingekommen war. Dieses Mädchen hatte im Alter von 4 Jahren an einer schweren Erkrankung des linken Ohres gelitten mit Ausgang in Perforation des Trommelfells und sukzessiver Taubheit. Die Kranke zeigte eine im ganzen mangelhafte Skelettentwicklung mit den Charakteren des Zwergwuchses besonders an den unteren Extremitäten. Kleines Gebiß und ausgedehnte Zahnalterationen. Der von mir befragte Vater des Mädchens erklärte, daß er vor 30 Jahren syphilitisch infiziert worden sei, und daß seine Tochter sukzessiv im Alter von 12 und 13 Jahren mit Kurettement des rechten Ellbogengelenkes wegen einer schleichend auf-



getretenen und für tuberkulöser Natur gehaltenen Knochenerkrankung operiert worden war. Etwa ein Jahr später, als das Mädchen also 14 Jahre alt war, begann sich langsam eine diffuse Schwellung der rechten Halsgegend auszubilden, und die Ärzte, die früher die Operation am Arme vorgenommen hatten, rieten zu einer Jodkur; aber da nach einiger Zeit kein Vorteil dadurch erzielt worden war, wurde die Patientin von neuem dem Kurettement unterworfen. Aber auch von dem operativen Eingriff hatte die Adenopathie nur geringen Nutzen. Kurze Zeit danach traten auch Läsionen in der Nasenhöhle auf, infolge deren die Nase deformiert, nämlich sattelförmig im dorsalen Teile eingebuchtet blieb.

Als die Kranke sich im Spital mit der Diagnose skrofulöser Halsdrüsenentzüngungen zeigte, um aufgenommen zu werden, wurde ich in Anbetracht der anamnestischen Ergebnisse und der vollständigen objektiven Untersuchung — gestützt auch auf die Resultate opportuner Untersuchungen (Pirquetsche und Morosche Reaktion negativ, W. R. positiv) — ohne weiteres dazu geführt, die Diagnose auf hereditäre Syphilis zu stellen. Indem ich die Kranke einer spezifischen, relativ intensiven Hg-Behandlung unterwarf (Kalomelinjektionen zu 0·05 g), gelang es mir schon nach $1^1/_2$ Monaten die Resorption der Drüsenschwellungen der rechten Halsregion zu erzielen.

III. Beobachtung (cf. Taf. XVIII, Fig. 3). Sie betrifft eine 30j. Person, Tochter sicher syphilitischer Eltern. Gesicht und Gehör normal. Starke Verspätung der Dentition. Sie hatte mit 3 Jahren angefangen die ersten Schritte zu tun. Kein besonders bemerkenswertes Faktum in der späteren Kindheit und der Jugend. Die mit 15 Jahren zuerst aufgetretene Menstruation war immer unregelmäßig. Mit 17 Jahren hatte die Kranke eine gummöse Osteoperiostitis des Stirnbeines, die nach langsamem Verlaufe infolge Zerstörung der äußeren Knochenplatte eine tiefe, deutlich runde Depression mit fast steil abfallenden Rändern hinterlassen hatte; der Grund dieser Depression zeigte sich noch nach 11 Jahren ulzeriert, und man fühlte im Grunde selbst dornige Höcker, die kleinen feststeckenden Sequestern entsprachen. In diesem Zustande — die Kranke war schon 28 Jahre alt — stellte sie sich mir vor, indem sie sagte, daß sie schon seit etwa sechs Monaten die Bildung einer umschriebenen Schwellung an der Nasenwurzel bemerkt habe; die nasale Respiration war seit einiger Zeit erschwert, und aus der Nase floß konstant eine eiterähnliche Flüssigkeit von fötidem Geruch; die Kranke behauptete auch, sie fände zuweilen im Taschentuch kleine schwärzliche Sequester von ekelhaftem Geruche. Bei der Patientin fand sich auch eine mäßige Schwellung in Korrespondez des harten Gaumens.

In der rechten Halsregion und besonders in der Submaxillar- und Mastoidalgegend bemerkte man eine ziemlich starke, indolente Drüsenschwellung von mäßig harter Konsistenz, die von nicht einförmig rosafarbener Haut bedeckt war und nach Aussage der Kranken schon seit etwa 5 Monaten bestand.

Das bedrohliche Aussehen der Läsionen in der Nase und am



Gaumen, deren syphilitische Natur auch in Anbetracht der typischen Depression des Stirnbeines nicht in Zweifel gezogen werden konnte, veranlaßten mich bei der Kranken sofort eine intensive spezifische Kur vorzunehmen. Pirquetsche Reaktion negativ.

Nach dreimonatlicher Behandlung waren nicht nur die Nasen- und Gaumenläsionen — wenn auch mit permanenten Deformitäten — geheilt, sondern auch die Adenopathie war völlig verschwunden. Dieses Resultat gestattete mir, angesichts auch der anamnestischen Daten, die Adenopathie selbst als eine Spätmanifestation hereditärer Lues zu interpretieren.

IV. Beobachtung (cf. Taf. XVIII, Fig. 4). Kind von 11 Jahren mit mangelhafter Allgemeinentwicklung. Die Mutter, die sich in mäßigem Allgemeinzustande befindet, hatte vor der Geburt dieses Kindes zwei Aborte. Der Vater, von gesundem Aussehen, stellte in Abrede, die Syphilis gehabt zu haben; anderseits konnte man in der Verwandtschaft nach den Erklärungen der Eltern keine Anhaltspunkte finden, die auf eine tuberkulöse Heredität hätten schließen lassen. Das Kind war immer grazil von den ersten Tagen seines Lebens an. Im Alter von 7 Jahren fing es an über Störungen der Nasenatmung, des Schluckaktes und der Stimmbildung zu klagen. Die Stimme wurde nach und nach verschleiert und nasal. Die Nasenhöhlen waren immer angefüllt mit schwärzlichen stinkenden Krusten, die sich trotz sorgfältigster Waschungen immer wieder reproduzierten. Fast gleichzeitig traten große indolente Drüsenschwellungen in der Submaxillargegend auf. Die Kranke wurde von verschiedenen Ärzten für „skrofulös" gehalten und als solche zuerst mit Jodkuren behandelt, dann in ein Spital aufgenommen, um in der Submaxillargegend an einigen Stellen, die Tendenz zur Erweichung zeigten, operiert zu werden. Die chirurgische Behandlung wurde durch eine subkutane, prolongierte Jodkur und durch Seebäder unterstützt, aber die Patientin hatte von allen diesen Verfahren keinerlei Nutzen. Sie hatte zwar nach vierjährigem Leiden einen scheinbaren Stillstand der schwersten Störungen erreicht, aber als ich sie zum ersten Male in diesem Stadium sah, zeigte sich die Nase schon unterhalb der Spina frontalis sattelförmig eingebuchtet, und die Nasenhöhlen waren noch immer voll von gelblichen fötiden Krusten. Das Gaumensegel fehlte vollkommen, und schwere Läsionen mußten auch auf Kosten des Larynx sich abgespielt haben, weil die Kranke fast völlig den Klang der Stimme verloren hatte. In der operierten Submaxillargegend persistierte die Drüsenschwellung, und wo der Chirurg Inzisionen vorgenommen hatte, bemerkte man unregelmäßige Ulzerationen mit rotgelbem Grunde, mit blaßroten, zum Teil harten, zum Teil pastösen Rändern, und auch an den Stellen, wo die Haut zum größten Teile noch intakt aussah, zeigte sie eine leicht violette Farbe und hier und da auch einige kleine Öffnungen von fistelartigem Aussehen. In Anbetracht dieses Zustandes des Kranken hielt ich es für angebracht, die Diagnose auf Tuberkulose zu diskutieren. Diese diagnostische Hypothese hatte in der Tat eine Stütze finden können in den klinischen Charakteren der Läsionen der Submaxillargegend und in dem Verhalten des Kehlkopfes. Mit den



Pirquetschen und Moroschen Methoden hatte ich jedoch keine Reaktion auf Tuberkulin erzielen können. So schien es mir denn, daß man den Ausgang in Nekrose der Nasenknochen als durch syphilitische Osteoperiostitiden bedingt deuten müsse, und auch die Verstümmelung des Gaumensegels und die jetzt permanenten Störungen in der Klangfarbe der Stimme faßte ich als von Syphilis herrührend auf. Da ich anderseits einen wirklich impressionierenden Zustand allgemeiner Kachexie vor mir hatte, schien es mir dienlich, eine Stütze für die Diagnose „hereditäre Syphilis" sowohl in dem von der Mutter mir berichteten Umstande zu suchen, daß nämlich der Geburt dieses Kindes zwei Aborte vorausgegangen waren, als auch darin, daß die Reaktionen nach Wassermann und Noguchi positives Ergebnis hatten.

Ich leitete ohne weiteres eine Hg-Kur ein und zwar unterzog ich die Kranke einer spezifischen Behandlung mit Injektionen von Kalomel zu 0·05 *g*, und nach zweimonatlicher Kur waren die Allgemeinbedingungen der Kranken ausgezeichnete geworden, die ausgedehnte Anschwellung der Submaxillargegend war vollständig zur Resorption gekommen, und an Stelle der Ulzerationen hatten sich Narben gebildet; endlich hatte auch jeder fötid Ausfluß aus der Nase aufgehört.

In diesem Falle erschien also die Interpretation der Adenopathien skrofulösen Aussehens als Spätausdruck hereditärer Lues mit Ausschluß einer jeden konkomitierenden Tuberkulose nicht nur wahrscheinlich, sondern als eine evidente und sichere Tatsache.

V. Beobachtung (cf. Taf. XVIII, Fig. 5). Kind von 7 Jahren. Der Vater des Kindes war 40 Jahre alt, hatte mit 32 Jahren geheiratet und behauptete, sich mit Syphilis im Alter von 19 Jahren infiziert zu haben. Das Kind seinerseits zeigte Stigmata hereditärer Syphilis: charakteristische Zahndystrophien, bilaterale Gehörsabschwächung, leicht sattelförmige Nase.

Als es zum ersten Male zu mir gebracht wurde, hatte es ein graziles, leidendes Aussehen; meine besondere Aufmerksamkeit erregte eine bedeutende Schwellung in Korrespondenz der rechten Submaxillargegend, die nach Aussage des Vaters schon seit zwei Jahren existierte und trotz vielfacher Jod- und Badekuren durchaus nicht zur Resorption hatte kommen wollen. Auch in diesem Falle hielt ich es für nötig, nachdem ich negative Tuberkulinreaktionen erzielt hatte, dagegen gestützt war auf den positiven Ausgang der W. R., eine spezifische Hg-Kur vorzunehmen. Da ich dadurch im Verlaufe von ungefähr $1\frac{1}{2}$ Monaten das vollständige Verschwinden der Adenopathie und eine erhebliche Besserung des Allgemeinzustandes der Kranken erreicht hatte, glaubte ich auch die Adenopathie selbst als eine Spätmanifestation hereditärer Lues beurteilen zu dürfen.

VI. Beobachtung (cf. Taf. XVIII, Fig. 6). Es handelte sich um eine unverheiratete weibliche Person von 30 Jahren, die in eine chirurgische Abteilung mit der Diagnose „Skrofulo-Adenitiden des Halses" aufgenommen worden war. Sie zeigte in der Tat an der rechten Halsseite eine ausgedehnte Schwellung von vorwiegend ziemlich harter, an einigen Stellen mehr



pastöser Konsistenz; diese Schwellung war bedeckt von rosafarbener Haut, die ins violette überging nach den Rändern einiger mehr oder weniger weiter Öffnungen fistelartigen Aussehens hin. Die Frau wurde mit breiter Inzision, wobei eine partielle Entleerung erfolgte, operiert, aber sie hatte geringen Nutzen davon, weil die Schwellung nach kurzer Zeit von neuem fast das ursprüngliche Volumen erreicht hatte, und außerdem war auf der rechten Wange ein kleiner erhabener Knoten von rosa Kolorit aufgetreten, der im Verlaufe von drei oder vier Monaten schon die Größe eines 2 Centime-Stückes angenommen hatte. In diesem Moment wurde mein Rat eingeholt. Nachdem die Hypothese aufgestellt worden war, es müsse sich um eine Adenopathie tuberkulösen Ursprungs handeln, war es angebracht, eine Stütze dafür in einer vollständigeren klinischen Beobachtung zu suchen. Die Untersuchung der inneren Organe ergab nicht die Existenz irgend eines bemerkenswerten pathologischen Faktums. Die Tuberkulinreaktionen und auch die W. R. fielen negativ aus.

Es resultierte jedoch aus der Anamnese, daß der Geburt dieser Frau zwei Aborte vorausgegangen waren. Außerdem hatte die Patientin als Kind an einer Erkrankung des linken Auges gelitten, die als Ausgang die Bildung eines Leukoms gehabt hatte.

In Anbetracht dieser Ergebnisse hielt ich es für opportun, bei der Kranken eine spezifische kombinierte Kur (intravenöse Injektionen von Neosalvarsan und Kalomelinjektionen) zu versuchen, und nach zweimonatlicher Behandlung war nicht nur die noduläre Erhebung an der rechten Wange verschwunden, sondern auch die Drüsenschwellung hatte sich vollkommen resorbiert, und die durch die Operation entstandene Hautwunde, die zuerst einen fistelartigen Charakter angenommen hatte, war regelmäßig vernarbt, indem sie jedoch eine ziemlich intensive Pigmentierung an den an die gesunde Haut grenzenden Rändern beibehielt.

Abgesehen hievon war der Allgemeinzustand der Kranken wieder blühend geworden. Danach schien es mir also berechtigt, auch diesen Fall in eine Reihe mit den vorhin berichteten Fällen von hereditärer Syphilis bringen zu dürfen.

VII. Beobachtung. Ein Kind von etwa 9 Jahren zeigte seit ungefähr zwei Jahren eine ausgedehnte diffuse Schwellung am ganzen rechten Ellbogengelenk und gleichzeitig eine große indolente Drüsenschwellung pastöser Konsistenz an der linken Halsseite. Diese Schwellung hatte sich schleichend seit einem Jahre entwickelt. Mit der Diagnose einer skrofulösen Adenopathie und tuberkulöser Arthropathie sollte die Kranke in eine chirurgische Abteilung aufgenommen werden, um sich einem operativen Eingriff zu unterziehen, hauptsächlich deshalb, weil die Schwellung des Ellbogengelenkes seit kurzer Zeit einen ulzerösen Charakter angenommen hatte; es war eine weite Öffnung in Korrespondenz des Ellbogenhöckers aufgetreten. Diese ausgedehnte und tiefe Ulzeration drängte sich meiner Beobachtung, sowohl wegen ihrer harten und deutlich runden Ränder, als auch wegen der Charaktere des Grundes, klinisch als eine Form syphilitischer Natur auf. Gestützt anderseits auch auf die



negativen Resultate der Tuberkulinreaktionen und veranlaßt durch die klaren Ergebnisse des Verhörs des Vaters der Kranken (eines Mannes von 36 Jahren, der sich unregelmäßig wegen einer im Alter von 21 Jahren akquirierten Syphilis hatte behandeln lassen), schien es mir angebracht, die W. R. auszuführen, die ein positives Resultat hatte. So stellte ich dann die Diagnose „hereditäre Lues", und ich sah die Ellbogenarthropathie als einen syphilitischen Pseudotumor albus an. Ich unterwarf die Kranke einer spezifischen Behandlung (zwei intravenöse Injektionen von Neosalvarsan zu je 0·45 *g* und sechs Kalomelinjektionen zu je 0·003 *g*) und erhielt dadurch eine schnelle Besserung des Allgemeinzustandes, und nach etwa 1½ Monaten waren die Osteoarthropathie und die Adenopathie sozusagen verschwunden.

Diese wenigen Beobachtungen, die ich durch systematische Nachforschung bei einer großen Zahl von Kranken während einer Zeitperiode von ungefähr vier Jahren habe sammeln können, schienen mir wert besonders illustriert zu werden, weil aus denselben hervorgeht, welche Bedeutung man der hereditären Syphilis zuerteilen muß bei einer diagnostischen Diskussion klinischer Erscheinungen, die, obschon sie wegen vorgefaßter Gewohnheit nach der Tuberkulose hin orientiert werden, doch im Lichte der modernen Forschungsmethoden als wesentlich syphilitischer Natur resultieren. Es folgt daraus, daß diese modernen Forschungsmethoden in keinem Falle beiseite gelassen werden dürfen, insofern als sie einen integrierenden Bestandteil der diagnostischen Hilfsquellen bilden und notwendig und entscheidend sind bei vielleicht trügerischen klinischen Erscheinungen. Die klinischen Phänomenologien können in der Tat zu Irrtümern führen, da sie zuweilen effektiv sonderbare, nicht leicht zu differenzierende Ähnlichkeiten zeigen, die auf wesentlich verschiedenen Ätiologien beruhen. Die klinischen Bilder dürfen heute als solche sich nicht exzessiv für die Diagnose aufdrängen; das Kapitel der Mykosen hat sich jetzt bereichert, indem man dem Kriterium der systematischen ätiologischen Untersuchung folgte.

Die von mir beschriebenen Fälle erinnerten an die klinische Phänomenologie der Tuberkulose, obschon sie nichts mit Tuberkulose zu tun hatten.

Anderseits durfte man in meinen Fällen nicht an die sogenannte Skrophulo-Syphilis denken, d. h. an eine Assoziation von Tuberkulose und Syphilis, weil sowohl die Ergeb-



nisse der modernen Methoden diagnostischer Forschung als auch die folgende spezifische Richtung der Therapie klar dazu beigetragen hatten, in diesen Fällen die Einheit der syphilitischen Ätiologie zu individualisieren.

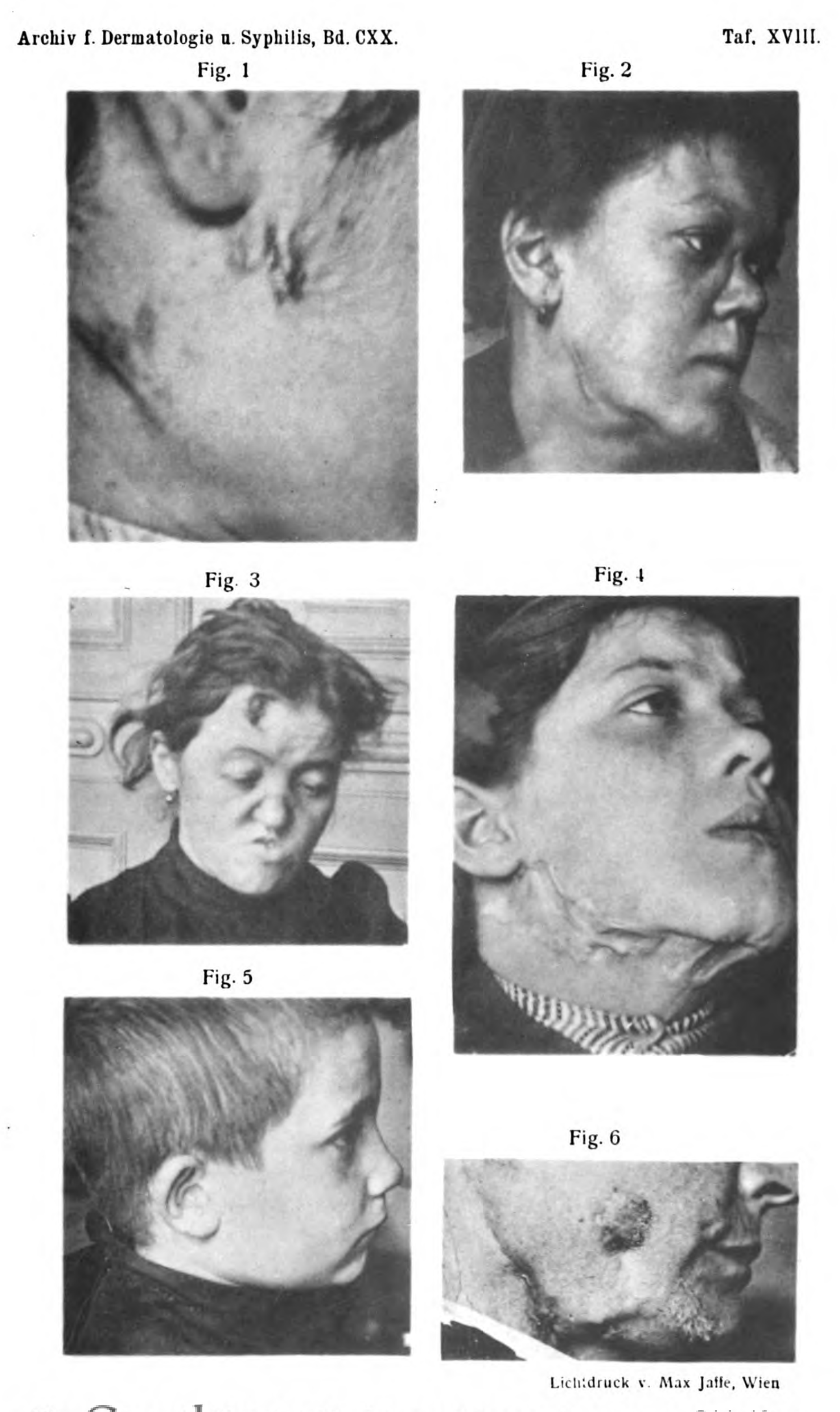
Ich schließe deshalb nach meinen Beobachtungen, in voller Übereinstimmung mit dem, was von Ménard auf dem französischen Kongreß für Chirurgie in Paris, Oktober 1912, hervorgehoben wurde, dahin, daß es notwendig ist, die Aufmerksamkeit auf einige skrofuloide Adenopathien des Halses zu lenken, die man zuweilen bei hereditär-syphilitischen Individuen findet, Adenopathien, die rapid unter spezifischer Behandlung heilen und die als eine mehr oder weniger späte Manifestation von Heredosyphilis interpretiert werden müssen, „malgré une habitude clinique qui voit là volontiers, l'association de la syphilis avec la tuberculose".

Aus dem Italienischen übersetzt von Dr. J. Ullmann, Rom.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. XVIII ist dem Texte zu entnehmen.

Eingelaufen am 16. März 1914.





Lichtdruck v. Max Jaffe, Wien

Vignolo-Lutati: Skrophuloide Adenopathien bei Hereditaersyphilitischen.

Aus der dermat. Abteilung des k. k. Krankenhauses Wieden in Wien (Vorstand: Primarius Dr. P. Rusch).

Über ein eigenartiges, durch den Typus gallinaceus hervorgerufenes Krankheitsbild der Tuberkulose, nebst Bemerkungen über den Nachweis und Bedeutung der einzelnen Typen des Tuberkelbazillus bei klinisch verschiedenartigen Formen der Hauttuberkulose.

Von Dr. **B. Lipschütz**.

(Hiezu Taf. XIX und XX.)

I.

Es kann wohl als eine durch zahlreiche Untersuchungen, namentlich der letzten Jahre erwiesene Tatsache bezeichnet werden, daß sämtliche Formen der Hauttuberkulose, trotz ihrer oft weitgehenden klinischen und pathologisch-anatomischen, bzw. histologischen Differenzen, auf das gleiche Virus zurückgeführt werden können. Dank den mannigfaltigen Reaktionsarten des Organismus auf die Invasion und Expansion des Tuberkelbazillus treten äußerst polymorphe Krankheitsbilder auf, von denen manche (Erythema induratum Bazin, Acne teleangiectodes) sogar zu Bezeichnungen geführt haben, die, wie Kyrle ausführt, auch nicht im entferntesten an eine tuberkulöse Ätiologie dieser Affektionen denken lassen. Es ist daher begreiflich, daß sich manchmal bei Beurteilung eines Falles diagnostische Schwierigkeiten bemerkbar machen, die nur nach minutiöser Untersuchung und Heranziehung sämtlicher bakteriologischer, histologischer und serologischer Methoden zu überwinden sind. Ein derartiger durch klinische Besonderheiten ausgezeichneter Krankheitsfall war Gegenstand mehrjähriger Beobachtungsdauer im Wiedener Krankenhaus und ließ erst nach Durchführung von Tierversuchen, die sich auf drei Jahre erstreckten, ein vollkommen abschließendes Urteil gewinnen. Das wichtigste



Ergebnis dieser Untersuchung war die Feststellung der pathogenen Wirksamkeit des Typus gallinaceus des Tuberkelbazillus auf die menschliche Haut. Da es sich um die erste derartige Mitteilung in der Literatur handelt, dürfte es angebracht sein, sie ausführlich wiederzugeben und die dabei gewonnenen Erfahrungen auf klinischem und mikroskopischem Gebiet zu veröffentlichen. Eine kurze Beschreibung des Falles habe ich bereits vor einigen Monaten in einem Sitzungsbericht der k. k. Gesellschaft der Ärzte gegeben (Mai 1913).

Die ausführliche Krankengeschichte des Falles lautet:

M. M., 20 Jahre alt, geboren in Travnik, Bosnien, stand, nach der uns freundlichst überlassenen Krankengeschichte (Prot. Nr. 247/2960), vom Jahre 1904—1908 zu wiederholten Malen auf der dermatologischen Abteilung des bosnisch-herzegowinischen Landesspitales in Sarajewo in Behandlung. Die uns übermittelten Notizen lauteten:

„Status vom 30./VI. 1904. Am weichen Gaumen sowie an der Uvula findet man konfluierende stecknadelkopfgroße, derbweiche, halbkugelige Prominenzen, die dem weichen Gaumen und der Uvula ein drusig unebenes, geschwüriges Aussehen verleihen. An der rechten Halsseite besteht eine hühnereigroße Drüsengeschwulst.

Diagnose: Lupus mucosae oris.

Dekursus: 7./VII. 1904. Auf Jodkalibehandlung keine Veränderung im Rachen. Auf die Drüse wird graues Pflaster appliziert.

12./VII. Drüsengeschwulst bedeutend kleiner.

29./VII. Die warzigen Efflooreszenzen etwas abgeflacht. Patient wurde auf eigenes Verlangen entlassen und gelangte am 6. Februar 1906 wegen Verschlimmerung seines Leidens wieder zur Aufnahme.

Die Diagnose lautete diesmal: Gummata exulcerata nasi, palati duri, mollis et tonsillae utriusque. Syphilis serpiginosa cutis dorsi (regionis scapulae dextrae).

Die Nasenspitze ist infiltriert, mit leicht geröteter, schuppender Haut bedeckt. Die Oberlippe ist besonders in ihrem mittleren Anteil stark verdickt, die Haut daselbst mit Krusten und Borken besetzt, nach deren Entfernung der Eingang in die linke Nasenöffnung geschwürig erscheint, mit zerklüftetem, drusig unebenem Grund. Die Nasenscheidewand ist nicht perforiert. Die Unterkieferwinkeldrüsen bis taubeneigroß, derb, verschieblich, indolent; Hals- und Nackendrüsen, Kubital- und Inguinaldrüsen bis übererbsengroß, von demselben Charakter Die Schleimhaut des harten und weichen Gaumens etwa in der Entfernung eines Zentimeters von der Zahnreihe entfernt, ist gerötet, geschwellt, drusig uneben, zerklüftet, wie mit hanfkorngroßen Knötchen besetzt.

Am vorderen Rande der Affektion befindet sich eine T-förmige, etwa $1^1/_2$ *cm* lange und 6 *mm* breite Partie, die etwa 2 *mm* unter dem

Niveau gelegen ist, eine glatte Oberfläche und einen grauweißen belegten, leicht blutenden weichen Grund aufweist. Die Uvula ist stark verdickt, verunstaltet, mit der rechten Tonsille verwachsen. Beide Tonsillen und Gaumenbögen sind teils narbig verdickt, deformiert, teils uneben vertieft, belegt. Am Rücken in der Gegend des unteren Endes der rechten Skapula besteht eine runde, über kronengroße, braunrote, mit schmutzigweißen Schuppen bedeckte, infiltrierte Partie, deren Rand leicht wallartig, wie aus vereinzelten Knötchen zusammengesetzt erscheint. Die Stimme ist heiser.

Therapie: Jodkali.

Dekursus: 12./II. Die Krusten und Borken an der Nasenspitze entfernt. 18./II. Die Papeln (wir gebrauchen den Wortlaut der Originalkrankengeschichte) am Rücken abgeflacht. 24./II. Geschwüre gereinigt, in beginnender Überhäutung. 28./II. Papeln am Rücken im Hautniveau. 6./III. Geschwür an der Nase zum Teil überhäutet. 12./III. Ulzerationen im Mund in fortschreitender Übernarbung. Am 4./IV. 1906 wurde Patient aus dem Krankenhaus entlassen, suchte aber, wegen Rezidive seines Leidens am 16./XI. 1906 wieder Spitalshilfe auf.

Status vom 16./XI. 1906. Die Nasenspitze, der linke Nasenflügel, Oberlippe und die Umgebung der Nasenöffnung sind infiltriert, mit Krusten bedeckt, nach deren Entfernung eine geschwürige, granulierende, Fläche zum Vorschein gelangt. An der Peripherie dieser Affektion sieht man einzelne, stecknadelkopfgroße, blaßrötliche, leicht erhabene, weiche Knötchen. Die Schleimhaut des harten und weichen Gaumens ist mit zahlreichen, dicht aneinander gedrängten, über stecknadelkopfgroßen, blaßrötlichen, erhabenen Knötchen versehen. In der Mitte des harten Gaumens befindet sich ein unregelmäßiges, belegtes, vertieftes Geschwür von über Hellergröße. Uvula verdickt, verunstaltet. Stimme rauh, heiser. Am untersten Teil der Außenseite des rechten Oberarmes befindet sich eine kreuzergroße, mit infiltrierten Rändern umgebene nässende Partie, deren Mitte mehrere über stecknadelkopfgroße, weiche rosafarbene Gebilde aufweist. Über dem unteren Winkel des rechten Schulterblattes sieht man eine fünfkronengroße, zentral weißliche, narbige Partie, deren Ränder leicht pigmentierte, bräunliche, nicht erhabene Knötchen zeigen.

Die Diagnose lautet: Lupus vulgaris nasi, labii superioris mucosae oris, palati duri et mollis, cutis brachii dextri et regionis scapularis dextrae.

Therapeutisch wurden Umschläge mit Kalium hypermanganicum und Mundpflege angeordnet, später 10% Pyrogallussalbe und Borsalbe. Am 10./II. 1907 waren die Wundflächen an der Nase, Oberlippe und am Arme übernarbt. Knötchen an der Mundhöhlenschleimhaut unverändert. Gebessert entlassen.

Zum vierten Mal gelangte der Kranke am 30. Januar 1908 in Spitalsbehandlung und zwar wieder mit der Diagnose Lupus vulgaris.

Status praesens: Die Nasenspitze fehlt, desgleichen die untere Hälfte der Nasenflügel und des häutigen Anteiles der Nasenscheidewand.



Das Zäpfchen des weichen Gaumens fehlt; der rechte Arcus palatoglossus ist zum Teil mit der hinteren Rachenwand narbig verwachsen. Es besteht eine ausgesprochene diffuse Infiltration beider Gaumenbögen und des Gaumensegels, die nach vorne bis fast zum harten Gaumen reicht. Die Oberfläche der infiltrierten Schleimhaut erscheint mit zahlreichen kleinen dellenförmigen Substanzverlusten und Erosionen bedeckt.

In der linken, vorderen Achselfalte, an der Vorderfläche des oberen Drittels des linken Oberarmes, an der Streckfläche des rechten Ellbogens und in der linken Glutäalgegend findet man livide oder bräunlichrote, scharf abgegrenzte Infiltrate von Kronen- bis Guldengröße, die oberflächlich zum Teil seichte Exulzerationen aufweisen; ihre Basis ist nur wenig unter dem Niveau der Ränder gelegen und mit eiternden Granulationen bedeckt.

Der in der linken Glutäalgegend befindliche Herd fühlt sich weicher als die übrigen an und zeigt ein peripheres, bräunlichrotes Infiltrat von annähernd polyzyklischer Begrenzung, in dem sich Lupusknötchen nicht mit Sicherheit nachweisen lassen. Im oberen Anteil des Plaques sieht man zwei kreisrunde, linsengroße, seichte Substanzverluste.

An der Vorderfläche des oberen Drittels des linken Oberschenkels findet man eine Gruppe mohnkorn- bis kronengroßer, weißlicher Narben, die von einer ca. 2 querfingerbreiten pigmentierten Haut umgeben sind.

Am Genitale keine Narben nachzuweisen. Die Kopfhaut, die Haut der Handteller und Fußsohlen sind frei von Erscheinungen.

Die Diagnose (Herr Professor Ehrmann, damals Vorstand der Abteilung) lautete: Lues tertiaria. Die Therapie bestand in Einspritzungen von 3% Hg succinimidatum und örtlich in der Applikation von Borsalbe.

Decursus morbi. 3./VIII. Nach mehrfachen infolge Durchfälle bedingten Unterbrechungen der Injektionskur heute die zehnte Einspritzung. Die Infiltrate auf den Extremitäten und in der rechten Glutäalgegend zeigen eine zwar nicht besonders starke, jedoch deutliche Involution: das periphere Infiltrat ist abgeflacht, keine exulzerirten Stellen mehr sichtbar; an den nicht geschwürig zerfallenen Anteilen der Plaques ist die Epidermis gefältelt.

Auch das große Geschwür der Nase und der Oberlippe zeigt eine wesentliche Besserung, die Randpartien zeigen deutliche Epithelisierung. Auch das Geschwür am harten Gaumen ist wesentlich gereinigt.

17./VIII. XV. Injektion, nach mehrfachen Unterbrechungen der Kur infolge von Magendarmstörungen und Stomatitis. Das Allgemeinbefinden sehr gebessert.

18./VIII. Beginn einer Arseninjektionskur (Rosenthalsche Lösung) und Schmierkur à 3 *g* pro die.

3./IX. Acht Teilstriche der Rosenthalschen Lösung und 14 Einreibungen. Das Geschwür der äußeren Nase und der Oberlippe zeigt



keine weitere Heilungstendenz. Touchieren mit 10% Lapislösung; auf die Herde in der rechten Glutäalgegend und auf den Extremitäten wird graues Pflaster appliziert.

10./X. Langsam fortschreitende Verkleinerung des Oberlippengeschwüres. An Stelle der Rosenthalschen Arsenlösung wird eine Kur mit Arsojodinpillen eingeleitet, wobei bis 30 Stück täglich verabreicht werden. Diese kombinierte Arsenjodmedikation wird gut vertragen, ohne jedoch eine besondere Beeinflussung des Krankheitsprozesses herbeizuführen. Es wird daher am

5./XI. der Versuch gemacht, sämtliche Plaques in mehreren Sitzungen mit der Kromayerschen Quarzlampe zu bestrahlen.

20./XI. Der Erfolg dieser Behandlung ist ziemlich prägnant. Die Herde auf den oberen Extremitäten sind stark abgeflacht, auch das Geschwür der Oberlippe zeigt deutliche Tendenz zur Verkleinerung und ist bis auf den zentralen Teil überhäutet.

14./XII. Das eigenartige klinische Bild und die ungenügende Heilungstendenz auf Jod und Hg lassen es wünschenswert erscheinen festzustellen, ob nicht etwa eine Kombination von Lues mit Lupus vorliegen könnte. Es wird daher 1 *mg* Alttuberkulin subkutan in der Interskapulargegend injiziert.

15./XII. Ausgeprägte, typische Tuberkulinreaktion: hohes Fieber, starke Stichreaktion, lokale Reaktion des Herdes auf der Oberlippe, weniger der auf den Extremitäten befindlichen Herde.

15./II. Nachdem durch längere Zeit bloß auf eine allgemeine roborierende Behandlung geachtet wurde, wird nun versucht mit einer systematisch durchgeführten Pyrogallussalbenbehandlung die Affektion der Nasenflügel und der Oberlippe zu beeinflussen. Mitte März ist eine deutliche, immer fortschreitende Besserung wahrnehmbar.

15./III. Ein kleines, durch Exzision aus dem Herd in der rechten Glutäalgegend gewonnenes Gewebsstück wird in die vordere Augenkammer eines mittelgroßen Kaninchens implantiert. Über das Ergebnis dieses Impfversuches siehe weiter unten.

1./IV. In den letzten 2 bis 3 Wochen sind fünf walnuß- bis fast kleinorangengroße subkutan liegende, sehr weiche, elastische und deutlich fluktuirende Tumoren aufgetreten, die folgenden Sitz aufweisen: rechte und linke große Zehe, rechter Handrücken und Außenfläche des unteren Drittels des rechten Oberarmes. Zwei dieser Abszesse werden punktiert und, ohne merklichen Erfolg, mit Injektionen von Jodoformglyzerinemulsion behandelt. An den Punktionsstellen entstehen fistulöse, von lebhaft roten Höfen umgebene Öffnungen, aus denen sich dicker, rahmiger Eiter entleert. Auftreten abendlicher Temperatursteigerungen.

15./V. Verschlimmerung des Allgemeinbefindens. Abendliche hohe Temperatursteigerungen. Von den Punktionsstellen der zwei Abszesse auf der Streckfläche beider großen Zehen ausgehend, ist es zum geschwürigen Gewebszerfall gekommen, wobei durch Ausbildung intensiv



wuchernder Granulationen die Geschwürsbasis eleviert erscheint; die Ränder sind überall scharf ausgeprägt, nicht unterminiert, die Geschwürsform rundlich oder elliptisch oder angedeutet nierenförmig bei fehlendem peripheren Infiltrationswall.

1./VI. Zu den bereits erwähnten Veränderungen an den Zehen hat sich 2 Querfinger hinter der rechten kleinen Zehe eine pflaumengroße, weiche, elastische, fluktuierende Schwellung hinzugesellt. Die Röntgenuntersuchung des Fußskelettes zeigt mehrere unscharf begrenzte kariöse Herde im Metatarsus.

Am 1. August 1910 wurde folgender Status aufgenommen:

Pat. ist fieberfrei, stark kachektisch, psychisch deprimiert. Die Haut des Stammes und der Extremitäten ist dunkelbräunlich pigmentiert, an einzelnen Stellen, z. B. auf der Bauchhaut stärker schuppend (Pityriasis cachekticorum). Der auf der Oberlippe befindliche Plaque ist abgeheilt mit Hinterlassung einer sehr zarten, weich sich anfühlenden geröteten Narbe; nur dem Filtrum entsprechend ist eine infiltrierte, oberflächlich exulzerierte Partie von Linsengröße sichtbar.

Die Nasenspitze sieht wie abgegriffen aus, die Nasenflügel etwas konsumiert, zartnarbig, in der Narbe keine Knötchenbildung.

Das knorpelige Nasenseptum ist infiltriert, mit rötlichen Granulationen bedeckt und zeigt im untersten Anteil eine feine, für die Knopfsonde durchgängige Perforationsöffnung.

Am harten Gaumen ist das in der Medianlinie früher bestandene Geschwür mit einer zarten, weißlichen Narbe abgeheilt. Auch die auf den Extremitäten befindlichen Herde haben sich zurückgebildet mit Hinterlassung weicher, schmutzig-weißer Narben, die von gelblich-bräunlichen Höfen umgeben sind. Oberhalb des rechten Ellbogengelenkes besteht eine Fistel, aus der sich spärlicher, krümmeliger Eiter entleert. Durch die Fistelöffnung gelangt die Sonde etwa 4 *cm* unter die Haut, ohne mit Sicherheit auf rauhen Knochen zu stoßen.

Auf der Streckseite der rechten Hand besteht eine klaffende Inzisionsöffnung eines Abszesses, mit scheinbar gesunden Granulationen bedeckt. Die umgebende Haut zeigt keine Spur von Infiltration oder von entzündlichen Erscheinungen. Die früher unterminierten Ränder haben sich dem Geschwürsgrund angelegt und die eingeführte Sonde stoßt nirgends auf rauhen Knochen.

Die knapp unterhalb des linken Handgelenks vor 2 Wochen aufgegetretene, das Bild einer Phlegmone zeigende Schwellung hat sich spontan zurückgebildet, so daß heute bloß eine mäßige, auf Druck nicht schmerzhafte Schwellung vorhanden ist.

Am rechten Fußrücken findet man entsprechend dem Metatarsophalangealgelenk der großen Zehe einen guldengroßen, rundlichen, elevierten, lebhaft granulierenden Substanzverlust, dessen Hautränder nicht unterminiert sind, sondern glatt anliegen. 2 *cm* hinter dem Metatarsophalangealgelenk der kleinen Zehe ist eine kleine Fistelöffnung zu sehen, deren Umgebung leicht eleviert erscheint. Beim Sondieren findet man

die Haut in der Länge von 3—4 *cm* unterminiert. Endlich findet sich ein subkutan sitzender Abszeß in der rechten Fersengegend und unterhalb des Malleolus dexter zwei linsengroße, von bläulich-lividen Rändern begrenzte, durch eine schmale Hautbrücke getrennte, seichte Geschwüre.

In symmetrischer Anordnung besteht auch linkerseits entsprechend dem Metatarsophalangealgelenk der großen Zehe ein rundliches, seichtes Geschwür mit nicht unterminierten, livide verfärbten Rändern, endlich linkerseits eine subkutan gelegene, schmerzlose Anschwellung der Fersengegend.

Die Untersuchung der inneren Organe ergibt normale Verhältnisse. Über den Lungenspitzen verschärftes Atmen, keine Rasselgeräusche, keine Expektoration. Der Harn ist frei von Eiweiß und Zucker. Der Appetit ist sehr gering, Stuhl derzeit regelmäßig.

Der Nasenrachenbefund (Dr. Leidler) Ende August lautet folgendermaßen: Das knöcherne Nasengerüst (sowohl außen als auch innen) vollkommen intakt. Die Nasenflügel sind beiderseits livid verfärbt und konsumiert. Auf der linken Fläche des knorpeligen Septums befindet sich ein längliches, ca. 2 *cm* breites und 3 *cm* hohes, flaches Geschwür. Die Ränder sind mit schlaffen, grauroten Granulationen bedeckt, der Grund schmierig belegt. Inmitten dieses Geschwüres befindet sich eine stecknadelkopfgroße Perforation. Die rechte Seite des Knorpels ist mit Schleimhaut bedeckt. Die übrige Nase ist leicht atrophisch, sonst intakt. Epipharynx intakt.

Uvula fehlt. Am weichen Gaumen befindet sich eine von rechts oben nach links unten ziehende, strahlige, ziemlich weiche, noch etwas infiltrierte Narbe. Gaumensegel selbst frei beweglich. In der Mittellinie des harten Gaumens eine längliche, ca. 5 *cm* lange zarte Narbe.

Fassen wir die in den Krankengeschichten ausführlich wiedergegebenen Daten zusammen: Ein 20jähriger, aus Bosnien stammender Mann, leidet seit 1904 an einer Haut- und Schleimhautaffektion, wird zunächst viermal im bosnischen Landeskrankenhaus behandelt und sucht später, als der Zustand sich verschlimmerte, die Abteilung des Wiedenerspitals auf. Im Vordergrund der Erscheinungen standen im Beginne der Erkrankung hauptsächlich geschwürige Prozesse des weichen Gaumens, denen sich zwei Jahre später (1906) ähnliche Veränderungen am harten Gaumen, an der Haut der äußeren Nase und an der des Stammes hinzugesellten. Als der Kranke zu uns kam, war er stark herabgekommen, von schlechtem Ernährungszustand, ohne daß sich Erkrankungen der inneren Organe, insbesondere eine Lungentuberkulose nachweisen ließen.

Ein eigenartiges Bild boten die Veränderungen der äußeren Nase und der Oberlippe; letztere war etwas induriert, auf



fast das Doppelte des normalen Volumens vergrößert und mit einem kronengroßen Geschwür bedeckt, das scharf geschnittene bogenförmige Ränder zeigte und mit eiternden, lebhaft roten, stark gewucherten Granulationen bedeckt war. Das Geschwür grenzte sich vom Lippenrot scharf ab, reichte nach oben bis zur äußeren Nase und ging hier auf das Septum, auf die Nasenspitze und den Nasenrücken, sowie auf die Schleimhaut des Vertibulum nasi über. Lupusknötchen waren nirgends zu sehen, die Geschwürsränder waren weder unterminiert, noch angefressen und auch die Konsistenz entsprach keinesfalls der eines lupösen Infiltrates.

Des Weiteren boten die Veränderungen der Mundhöhle ein ganz eigenartiges klinisches Bild; die Uvula fehlte, der rechte Arcus palatoglossus war zum Teil mit der hinteren Rachenwand verwachsen; beide Gaumenbögen und das Gaumensegel waren diffus infiltriert, am harten Gaumen bestand ein die mittleren Anteile einnehmendes seichtes Geschwür, das nach vorne bis fast zur Zahnreihe reichte und mit eiternden Granulationen bedeckt war. Tuberkelknötchen ließen sich nirgends nachweisen.

Bei der Untersuchung des Naseninneren fand sich das knöcherne Nasengerüst intakt, hingegen bestand auf der linken Fläche des knorpeligen Septums ein längliches, ca. 2 *cm* breites und 3 *cm* langes Geschwür, das auf seinem Grund eine stecknadelkopfgroße Perforation aufwies.

Schließlich bestanden bei der Aufnahme des Kranken (1908) multiple Hautveränderungen in Form bräunlichroter bis livider knotenförmiger Infiltrate, die flach eleviert waren und auf Glasdruck ein Plasmom, jedoch weder überzeugende Lupusknötchen noch etwa foci erkennen ließen, wie sie bei den Boeckschen Sarkoiden zu sehen sind. Ihre Oberfläche war größtenteils mit unveränderter Epidermis bedeckt, nur an einzelnen Stellen war es zur seichten Geschwürsbildung gekommen. Die Infiltrate, die ihren Sitz auf der linken vorderen Achselfalte, am linken Oberarm, in der Glutäalgegend und in der Gegend unterhalb des Angulus scapulae hatten, waren scharf begrenzt, von rundlicher oder annähernd polyzyklischer Form und von Kreuzer- bis fünfkronenstückgröße.

Eine exakte Diagnosenstellung dieser Erkrankung bot wegen der Eigenart des klinischen Bildes, das gut charakterisierte und typische Veränderungen vermissen ließ, große Schwierigkeiten, eine Tatsache, die auch durch die Krankengeschichten des bosnischen Landesspitales dokumentiert wird, die die Krankheit bald als Lupus, bald als Syphilis bezeichnen.

Die klinische Beschaffenheit des Erkrankungsherdes an der Oberlippe, sowie die der braunroten, diffusen, rundlichen oder annähernd polyzyklisch begrenzten Plaques am Rücken und auf den Extremitäten bewog den damaligen Vorstand der Abteilung, Herrn Professor Ehrmann, die Diagnose auf Spätsyphilis zu stellen und eine energische kombinierte Quecksilber-Jod-Arsenkur einzuleiten. Der wenig befriedigende Erfolg dieser Therapie, namentlich die Unmöglichkeit, den geschwürigen Prozeß an der Oberlippe vollständiger Heilung zuzuführen, mußte jedoch später Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose hervorrufen. Eine hierauf vorgenommene diagnostische Tuberkulininjektion (1 *mg* A. T.) ergab deutliche allgemeine Reaktion und intensive Lokalreaktion sämtlicher Herde; ebenso zeigte ein Herd deutliche Reaktion nach Einreiben der Moroschen Tuberkulinsalbe. Am 13. Januar 1909 stellte Assistent Dr. Reines, dem damals die Beobachtung des Kranken oblag, den Fall als Mischform von Lues und Tuberkulose in der Wiener dermatologischen Gesellschaft vor und führte dabei aus, daß Tierexperiment und Wassermannsche Reaktion noch nicht angestellt worden seien und daß die histologische Untersuchung eines Herdes zwar teilweise tuberkuloide Struktur, aber nichts für Tuberkulose Charakteristisches ergeben habe.[1])

[1]) Reines stellt aus der Abteilung Prof. Ehrmann einen 20-jährigen, aus Bosnien stammenden Patienten vor, der bei seiner Spitalsaufnahme an verschiedenen Stellen elevierte, verschieden große, scharf begrenzte, im Zentrum von kleinen verkrusteten Geschwüren durchsetzte Plaques zeigte, außerdem ein Geschwür, welches Oberlippe und Nasenspitze einnahm, bogig serpiginöse, aber nicht fjordartig gezackte Ränder und keinerlei miliare Knötchen aufwies (Photographie). Endlich bestand eine Ulzeration am harten Gaumen bis fast zur Uvula sich erstreckend und eine partielle Verwachsung des weichen Gaumens mit der Rachenwand. Die Diagnose wurde auf Lues gestellt, eine energische Quecksilber-Jod-Arsenkur eingeleitet, unter der die einzelnen Veränderungen sich bis zum jetzigen Aussehen rückbildeten. Es trat bedeutende Ver-

Im Laufe der weiteren von mir fortgesetzten Beobachtung des Kranken traten eine Reihe neuer Symptome hinzu, die das Krankheitsbild noch mehr komplizierten. Wie im Dekursus des näheren ausgeführt wurde, kam es zunächst zur spontanen Involution und Abheilung der verschiedenen braunroten Hautinfiltrate, an deren Stelle im Niveau gelegene schmutziggelbliche Flecke von zum Teil narbig-atrophischem Aussehen zurückblieben, die, ähnlich wie wir es nach Abheilung luetischer Effloreszenzen zu sehen gewöhnt sind, von braunen Pigmenthöfen umgeben waren (Patient war dunkel brünett). Des weiteren traten unter abendlichen Temperatursteigerungen zahlreiche walnuß- bis fast kleinorangengroße subkutane Abszesse an den distalen Extremitätenenden auf.

Die Abszesse brachen spontan durch und entleerten aus rundlichen oder ovalären Perforationsöffnungen reichlichen, dicken rahmigen Eiter. Im weiteren Verlauf kam es vielfach zu einem Zerfall ihrer Ränder und zur Entstehung von Substanzverlusten, die sich infolge üppig wuchernder, lebhaft geröteter Granulationen bald ausfüllten und deren Ränder scharf geschnitten, nicht unterminiert, dunkel gerötet waren und die deutlichste Neigung zur Spontanheilung zeigten. Wo sie über den kleinen Mittel-

---

kleinerung, vollständige Überhäutung und Abflachung ein, nur vom Ulkus auf der Oberlippe blieb eine zirka hellergroße Partie unepithelisiert und leistete einer weiteren antiluetischen Behandlung ebenso hartnäckigen Widerstand wie die Infiltratreste auf Stamm und Extremitäten. Es wird nun 1 mg Alttuberkulin injiziert, darauf allgemeine und intensive Lokalreaktion dieser Residuen. Längere Zeit danach Einreibung eines Plaques am linken Oberarm mit Tuberkulinsalbe nach Moro, die ebenfalls sehr starke Reaktion in loko auslöst.

Die vor Beginn der antiluetischen Behandlung vorgenommene histologische Untersuchung einer Partie aus dem Geschwürsrande und aus einem Infiltrat im Pharynx, das sich aus disseminierten Knötchen zusammensetzt, ergibt teilweise tuberkuloide Struktur (u. a. auch Riesenzellen), aber nichts für Tuberkulose Charakteristisches. Bazillenbefund negativ. Tierexperiment und Wassermannsche Reaktion wurden nicht angestellt, auch noch keine histologische Untersuchung nach Abschluß der spezifischen Behandlung. Reines kommt zu dem Schlusse, daß hier eine Mischform von Lues und Tuberkulose (Lupus) vorliegt. Dafür spricht erstens der Partialerfolg der spezifischen Behandlung, zweitens die lokale Reaktion der restierenden Herde auf Tuberkulininjektion, später auf Tuberkulinsalbe bei einem Herde."

An die Krankendemonstration schloß sich eine lebhafte Diskussion an, an der sich Nobl, Mucha, Schiff und Ehrmann beteiligten. Die Annahme einer Mischinfektion von Lues und Tuberkulose wurde als nicht vollkommen einwandfrei bewiesen erklärt (Mucha) oder die Diagnose nur auf Syphilis gestellt (Schiff).



fußknochen lagen, erschienen vielfach in ihrer Tiefe Knochen mit unversehrtem Periost.

Besonders hervorgehoben sei, daß mehrere dieser Abszesse sich unter akut-entzündlichen Erscheinungen, heftigen Schmerzen, Fieber und Rötung der Hautdecken in wenigen Tagen entwickelten und sich auf diese Weise von dem bekannten Bilde kalter, tuberkulöser Abszesse sehr deutlich unterschieden.

Dieses eigenartige Vorkommen multipler, subkutan gelegener, zum Teil akut entzündlicher Prozesse veranlaßte auch die Sporotrichose in den Kreis diagnostischer Erwägungen zu ziehen. Indes gelang es weder durch tierexperimentelle Prüfung des Eiters (Hodeninjektion bei der Ratte), noch auch durch zahlreiche mit dem Eiter vorgenommene Züchtungsversuche Anhaltspunkte für diese Erkrankung zu erlangen.

Gegen die Annahme der uns bekannten gewöhnlichen Bilder des Lupus vulgaris, bzw. der Hauttuberkulose sprach das gesamte klinische Bild und dies veranlaßte auch einzelne Diskussionsredner, anläßlich der durch Dr. Reines vorgenommenen Krankendemonstration, sich gegen diese Diagnose auszusprechen. Gegen Syphilis sprachen der mangelhafte Erfolg der antiluetischen Behandlung, die negative Anamnese, ferner, unseres Erachtens, die weiter unten zu besprechenden Ergebnisse der histologischen Untersuchung und schließlich der negative Ausfall der Wassermannschen Reaktion. Letztere wurde sowohl intra vitam, mehrere Monate vor dem Exitus, als auch mit Leichenblut ausgeführt und zwar viele Monate nach der spezifischen Behandlung, so daß der Einwand, als würde etwa durch die Quecksilberkur ein Umschlag der Wassermannschen Reaktion bedingt worden sein, gezwungen und unwahrscheinlich erscheinen müßte. Gegen Syphilis könnte ferner auch die typische Herdreaktion auf die zu diagnostischen Zwecken vorgenommene Tuberkulininjektion angeführt werden.

Für die Annahme einer Mischform von Syphilis und Tuberkulose lassen sich ebenfalls keine beweisenden Argumente anführen. Nach der strengen Forderung der modernen ätiologischen Diagnostik kann eine Hautaffektion als Mischform von Syphilis und Tuberkulose nur dann be-



zeichnet werden, wenn es gelingt, beide Erreger nachzuweisen, ähnlich etwa wie beim Chancre mixte durch die Feststellung der Spirochaeta pallida und des Streptobazillus. Das makroskopische Aussehen allein wird nie imstande sein, eine solche Mischform mit Sicherheit erkennen zu lassen, da die Syphilis sowohl den Lupus als auch die kolliquativen Tuberkulosen bis zum Verwechseln nachahmen kann und selbst die histologische Untersuchung ist für die Entscheidung dieser Frage unzureichend, da bekanntlich gleichfalls tuberkuloide Bildungen, Knötchen mit Epitheloid- und Riesenzellen, sogar mit zentraler Nekrose bei manchen Spätformen der Syphilis angetroffen werden. Ebenso versagen die serologischen Methoden, da zwar der negative Ausfall der Seroreaktion in der Regel gegen Syphilis, der positive hingegen nicht gegen Tuberkulose spricht. Schließlich wird auch die diagnostische Tuberkulininjektion kaum eine einwandfreie Klärung herbeiführen können, da, wie Mucha (Zur Differentialdiagnose zwischen Lues und Tuberkulose, Arch. f. Dermat., Bd. LXXXIX, 1909) gezeigt hat, auch bei einem sicher festgestellten Fall von Syphilis nach Einspritzung von Spenglers Persuchttuberkulin eine lokale Reaktion der Herde aufgetreten war, während in einem anderen Falle sichere Tuberkuloseherde auf Alttuberkulin nicht reagierten. Es kommt daher nur noch der tierexperimentelle Weg in Frage, der jedoch nicht stets leicht auszuführen sein wird. **Für unseren Fall glauben wir keinerlei Argumente anführen zu können, die sich etwa für das Vorhandensein einer derartigen Mischform verwerten ließen.**

Eine Klärung der bisher rätselhaften Natur der Erkrankung brachte mit einem Schlag die Mitte Juli 1909 vorgenommene mikroskopische Untersuchung des Eiters jener Abszesse. Bei der Färbung seines Ausstriches nach Ziehl-Neelsen fanden sich in jedem Präparat ungeheure Mengen säure- und alkoholfester Bazillen, die durch ihre Form, Größe und Lagerung besonderes Interesse erweckten. Die Stäbchen waren länger als Tuberkel- oder Leprabazillen, etwas plump und lagen in kleinen Haufen zusammengeballt, extrazellulär, hauptsächlich aber im Protoplasma polymorphkerniger

Leukozyten, meist in schön ausgeprägten Zigarrenbündelformen. Dieser Befund konnte nicht nur im Eiter sämtlicher Abszesse, sondern auch in Abstrichpräparaten der Geschwüre am harten Gaumen und am Nasenseptum erhoben werden (Fig. 2.) Des weiteren ließen sich auch in den Schnitten der Abszeßwände enorme Mengen säurefester Bazillen nachweisen, worüber noch weiter unten berichtet werden wird.

Mit dem Abszeßeiter sowie mit exzidiertem Gewebsmaterial wurden zahlreiche Untersuchungen kultureller und tierexperimenteller Art ausgeführt, um eine genaue Klassifizierung der Bazillen sicherzustellen. Näheres darüber weiter unten.

Im September 1909 verschlimmerte sich der Allgemeinzustand des Kranken, es traten Diarrhoen auf und unter Zunahme der Kachexie erfolgte Exitus letalis.

Die vom Prosektursadjunkten Dr. Loewi erhobene Obduktionsdiagnose lautete: Tuberculosis pulmonum miliaris. Apicitis bilateralis obsoleta. Ulcera tunicae mucosae intestini tenuis. Pneumonia catarrhalis lobi inferioris utriusque et lobi medii pulmonis dextri. Emphysema pulmonum chronicum levis gradus. Hydropericardium. Degeneratio adiposa myocardii subsequente paralysi cordis. Tumor lienis acutus. Degeneratio adiposa eximia renis utriusque, praecipue sinistri. Anaemia universalis. Phtisis cartilaginis septi narium. Defectus partis alae sinistrae narium exulceratione obsoleta. Cicatrices radiatae veli palatini. Infiltratio ligamenti glottidis spurii utriusque.

An diese Obduktionsdiagnose anschließend, möchte ich noch die bemerkenswerten Veränderungen der Darmschleimhaut besonders hervorheben. Während das untere Ileum und die Ileocoekalgegend ein vollkommen normales Aussehen zeigten, fanden sich im Jejunum und im oberen Ileum linsengroße, rundliche oder elliptische, scharfrandig begrenzte, nirgends unterminierte, seichte Geschwüre, deren Längsachse parallel mit dem Darmverlauf gerichtet war; nirgends sind Tuberkelknötchen zu sehen, weder an den Geschwürsrändern noch in deren Nachbarschaft oder an der Serosa. Die kleinen Geschwüre stehen in größerer Entfernung von einander, zeigen daher nirgends Konfluenz. Im Dickdarm findet man keine Geschwüre.

Das bei der Sektion gewonnene Material wurde eingehend histologisch untersucht mit folgenden bemerkenswerten Ergebnissen:

1. Darm. Ein in toto exzidiertes Geschwür, Fixation in Alkohol und in Zenkerscher Flüssigkeit. Färbung mit Hämalaun-Eosin, mit polychromem Methylenblau, Bakterienfärbungen nach Ziehl-Neelsen, Baumgarten und Johannes Fick (Fig. 4 u. 5). Das Geschwür zeigt im Schnitte elevierte, ziemlich steil abfallende, nicht unterminierte Ränder und



eine seichte, tellerförmig vertiefte Basis. Das Infiltrat durchsetzt das ganze Stratum mucosum und reicht nach abwärts bis zum Stratum musculare, durchbricht dasselbe an einzelnen Stellen und reicht dann, an Masse immer mehr abnehmend, fast bis zur Serosa. Unterhalb der Reihe Lieberkühnscher Drüsen, die im Bereiche des Geschwüres fehlen, in seiner Umgebung aber deutlich erhalten sind, reicht das Infiltrat in seitlicher Richtung eine Strecke weit hinaus in die normale Umgebung und ist gegen diese im allgemeinen scharf abgesetzt.

Das Infiltrat ist aus mehreren mit einander zusammenhängenden knotigen Anteilen aufgebaut und nach den verschiedensten Richtungen von zahlreichen, strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllten Kapillaren und präkapillaren Gefäßen durchzogen. An den einzelnen Knoten läßt sich ein schmaler, peripherer Saum unterscheiden, der fast durchwegs aus Rundzellen mit intensiv färbbaren Kernen zusammengesetzt ist, und eine breite zentrale Zone, die sich aus größeren epitheloiden Zellen aufbaut, deren meist exzentrisch gelagerte Kerne gebläht, bläschenförmig, rundlich und blaß gefärbt erscheinen; die Zellen liegen in einem ödematösen, lockergefügten, faserigen Zwischengewebe. Ihre Blähung ist ungleichmäßig, so daß neben kleineren Elementen auch solche zu sehen sind, die doppelt bis 4mal größer sind.

Bei Hämalaun-Eosinfärbung erscheint ihr Protoplasma blaßrot, fast homogen. Hie und da findet man spärliche große Riesenzellen des Langhansschen Typus, nirgends Zellen vom Typus der Hansenschen oder Mikuliczschen Zellformen. Von Verkäsung ist nirgends eine Spur wahrnehmbar. In mit Karbolfuchsin (bereits nach Färbung der Schnitte bei Zimmertemperatur durch 10 Minuten) gefärbten Präparaten sieht man schon bei schwacher Vergrößerung (Obj. 8) eine enorme Menge säurefester Bazillen, die haufenweise an umschriebenen Stellen des Infiltrates beisammen liegen. Bei stärkeren Vergrößerungen sieht man die Bazillen zu schmalen, langen Büscheln, in Zigarrenballenformen oder in kurzen Zöpfen angeordnet; sie liegen fast ausschließlich intrazellulär, innerhalb des Plasmas der geblähten Epitheloidzellen, wobei mannigfache Bilder sich darbieten: die Bazillen liegen entweder in kompakten Haufen dem Kerne von der einen, mitunter von beiden Seiten an oder sie hüllen ihn förmlich ein. Auch in den mächtigen Riesenzellen sind zahlreiche Stäbchen zu finden, meist zu kleinen Häufchen vereinigt in schön ausgeprägter radiärer Anordnung. In den aus Rundzellen zusammengesetzten Anteilen des Infiltrates sind sie nicht zu finden, treten aber dazwischen kleine Inseln geblähter Epitheloidzellen auf, so sind auch Bazillen in diesen zu sehen. Ähnlich finden wir auch in den auf der Geschwürsbasis flottierenden, aus geblähten Zellen zusammengesetzten Gewebsteilchen zahlreiche Bazillen und selbst auf der intakten Oberfläche der Lieberkühnschen Drüsen in der Umgebung des Geschwüres ist hie und da eine offenbar von der Geschwürsbasis verschleppte, reichlich mit Bazillen vollgepfropfte Zelle zu sehen. Die Bazillen stimmen hinsichtlich Form, Größe etc. vollkommen mit jenen überein, die intra



vitam im Abszeßeiter, Nasensekret etc. in so ungeheurer Menge gefunden wurden.

Parenchymorgane. Fixation und Färbung wie oben.

Lunge. Schnitte durch den Unterlappen weisen zahlreiche miliare Tuberkel auf, jedoch konnten säurefeste Bazillen daselbst nicht gefunden werden.

Leber. Die Glissonsche Kapsel zeigt wohlerhaltenen Endothelbelag, die Bindegewebsschicht ist an einzelnen Stellen etwas verdickt. Die Leberzellen zeigen ausgedehnte fettige Infiltration, stellenweise trübe Schwellung. In den Schnitten findet man zahlreiche kleine, oft dicht aneinander gelagerte typische Tuberkelknötchen; sie bauen sich aus Rundzellen auf, die meist 1—2 große Riesenzellen des Langhansschen Typus einschließen. In nach Ziehl gefärbten Schnitten findet man in den Tuberkelknötchen spärliche säurefeste Bazillen, die einzeln liegen und etwas zarter sind, als jene, die in den Darmgeschwüren zu sehen sind.

Niere. Die Glomeruli sind wohl erhalten; das zwischen ihnen liegende Bindegewebe zeigt kleinzellige Infiltration und reichlich gefüllte Kapillaren; die Endothelien der Tubuli contorti zeigen größtenteils fettige Degeneration oder trübe Schwellung. Keine Zylinder. Nirgends lassen sich Tuberkelknötchen nachweisen. In nach Ziehl gefärbten Schnitten erscheinen in den Glomeruli und im interstitiellen Gewebe vereinzelte, isoliert liegende säurefeste Bazillen, von gleichem Aussehen, wie die in den Darmgeschwüren nachgewiesenen.

Eine retroperitoneale Drüse ist deutlich vergrößert, geschwellt, zeigt keine Tuberkel und keine säurefesten Bazillen; ein Stück des Nervus ulnaris, dessen Untersuchung mit Rücksicht auf die ursprünglich mit in Betracht gezogene Diagnose Lepra ausgeführt wurde, zeigte in den Schnitten keine Abweichungen von der Norm.

Im Anschluß an diese histologischen Befunde des Sektionsmateriales seien auch jene besprochen, die an den in vivo exzidierten Gewebsstücken gewonnen wurden, sowie einige andere im Laufe der Monate ausgeführte Versuche.

Haut. Zur Exzision gelangte eine kleinerbsengroße, leicht elevierte, braunrote, von intakter Epidermis bedeckte Effloreszenz der rechten Glutäalgegend, die makroskopisch einer syphilitischen lentikulären Papel ähnelte. Fixation in Zenker, Paraffineinbettung.

Das Stratum corneum ist normal, das Stratum lucidum fehlt im Bereiche der Effloreszenz. Das Rete Malpighi ist deutlich verschmälert und nimmt die Farbe weniger gut an als im Bereiche der normalen Peripherie. Die Epidermiskoriumgrenze ist überall erhalten, zeigt welligen Verlauf, jedoch sind im Bereiche der Effloreszenz die Papillen viel niedriger als in der umgebenden normalen Haut. Im oberen Anteile des Korium, stellenweise sogar im Stratum papillare und subpapillare findet man eine Reihe isoliert liegender Knötchen von verschiedener Größe, die übereinstimmend folgenden Bau zeigen: in der Peripherie ein schmaler Wall von Rundzellen, während die breitere Mitte sich aus blaß oder schlecht

die Farbe annehmenden großen epitheloiden Zellen mit bläschenförmigen Kernen und gut gefärbten Kernkörperchen zusammensetzt. Der Kern der epitheloiden Zellen ist oft exzentrisch verlagert, wobei ein größeres eosinrotes Protoplasma hervortritt. In einzelnen Knötchen sind eine oder mehrere große Riesenzellen von Langhansschem Typus zu sehen. Diese zelligen Elemente liegen in einem spärlich ausgebildeten, locker gefügten faserigen Zwischengewebe, das von einzelnen kapillaren und präkapillaren Gefäßchen durchzogen wird. Die Knötchen liegen größtenteils oberflächlich, oft knapp unterhalb der Epidermiskoriumgrenze; vereinzelt liegen sie auch tiefer in den mittleren Anteilen des Korium. An einer Stelle findet sich auch ein von einem Haar durchbrochenes Knötchen. Von ihnen reichen schmale Infiltratzüge in die Tiefe, meist entlang den aufsteigenden Blutgefäßen, die sie zum Teil auch einscheiden. Schweißdrüsen sind in den Schnitten nicht zu sehen. Das Bindegewebe der tieferen Koriumschichten ist locker gewellt und enthält vermehrte, gut färbbare Fibroblasten (Fig. 1).

Säurefeste Bazillen ließen sich in zahlreichen Schnitten, die nach verschiedenen Methoden behandelt wurden, nicht nachweisen; hingegen entwickelte sich, wie noch später ausgeführt werden wird, nach Verimpfung eines kleinen Hautfragmentes in die vordere Augenkammer eines Kaninchens eine Knötchen-Iritis, in deren Gewebe zahlreiche säurefeste Stäbchen, ähnlich den in den Darmgeschwüren gefundenen nachgewiesen werden konnten.

Abszeßwand. Schnitte, die senkrecht durch die von verschiedenen Gegenden (Vorderarm, Fuß etc.) exzidierte Abszeßwand geführt wurden, ließen erkennen, daß sich im Granulationsgewebe hauptsächlich geblähte epitheloide Zellen mit großem, eosinrotem Zelleib und bläschenförmigen, oft exzentrisch verlagertem hellem Kern mit gut gefärbten Kernkörperchen vorfinden, also Zellformen, die mit jenen in der Haut und in den Darmgeschwüren beschriebenen vollkommen übereinstimmen. Die Zellen liegen dicht nebeneinander in mächtigen Haufen, eingebettet in einem lockeren Bindegewebe, das von zahlreichen, stark erweiterten, senkrecht zur Oberfläche aufsteigenden, strotzend mit Blut gefüllten kapillaren Gefäßen durchzogen wird. Leukozyten sieht man in vielen Gesichtsfeldern fast gar nicht, in anderen in geringer Zahl, entweder zerstreut oder in Form kleiner Ansammlungen. Mitten in diesem Granulationsgewebe, das zunächst keineswegs an die typischen Reaktionserscheinungen auf das tuberkulöse Virus erinnert, sieht man jedoch, wenn auch nur an ganz vereinzelten Stellen, spärliche unscharf begrenzte Knoten, die ähnlich den in der Haut beschriebenen, einen peripheren Rundzellenmantel aufweisen, während der Kern des Knotens von einem Haufen heller, epitheloider Zellen gebildet wird.

Das beschriebene Gewebe reicht in die Tiefe und ersetzt fast vollständig das subkutane Fettgewebe, von dem nur hier und da ganz vereinzelte Inseln wahrnehmbar sind. Nach unten grenzt sich das Infiltrat



zwar scharf ab, sendet jedoch Fortsätze den Blutgefäßen entlang in die Tiefe, wo sie stellenweise bis zur quergestreiften Muskulatur gelangen, in deren bindegewebigen Septen sie noch hier und da hineinragen.

In nach Ziehl oder Fick gefärbten Schnitten findet sich eine enorme Masse von säurefesten Bazillen, die wiederum ähnlich wie in den Darmgeschwüren etc. sich durch ihre Zigarrenbündel- oder Zopfform und durch ihre vorwiegende intrazelluläre Lagerung in den stark geblähten epitheloiden Zellen auszeichnen. Bezüglich der Verteilung der Bazillen können wir im Infiltrat 3 Schichten unterscheiden: 1. eine oberflächlich gelegene, breite Schicht, in der Zelle für Zelle mit Bazillen vollgepfropft ist, so daß schon mit ganz schwachem Okular die rotgefärbte Bazillenmasse wahrgenommen werden kann; 2. eine mittlere schmälere Schicht, in der die Bazillenmenge spärlicher wird und 3. die unterste Lage, die vollkommen frei von Bazillen ist.

Geschwür am Nasenseptum. Exzision der Geschwürszone mit einem Teile des knöchernen Nasenseptum. Fixation in Zenker, Entkalkung in Salpetersäure, Paraffineinbettung, Färbung mit Hämalaun-Eosin, Bazillenfärbung nach Ziehl, Baumgarten und Johannes Fick.

In den Schnitten findet man zwischen den Knochenbälkchen ein ödematöses, aus zahlreichen Rund- und Bindegewebszellen zusammengesetztes Gewebe. Der periostale Überzug ist an den Knochenbälkchen fast überall erhalten, nur an vereinzelten Stellen fehlt er; daselbst ist auch die Struktur der Bälkchen verwischt, auch reicht hier das näher zu beschreibende mächtige Infiltrat unmittelbar an die Knochensubstanz heran. Dem knöchernen Anteil liegt ein Granulationsgewebe auf, das sich aus dicht aneinander gereihten epitheloiden Zellen zusammensetzt und nur in seinen oberen Anteilen spärliche polymorphkernige Leukozyten einschließt, während an der Oberfläche eine vorwiegend aus Eiterzellen und einer geringen Fibrinmenge bestehende Schicht wahrnehmbar ist. Das Granulationsgewebe läßt Tuberkelknoten vollkommen vermissen und nur an einer Stelle ist eine große Riesenzelle zu finden. Nirgends Verkäsung. Die Zahl der Bazillen ist in den gefärbten Schnitten enorm groß und der Bazillenreichtum steht jenem lepröser Produkte keinesfalls nach. In Größe, Form und in den Lagerungsverhältnissen zu den epitheloiden Zellen zeigen die Stäbchen genau dieselben Verhältnisse, wie jene etwa in den Schnitten durch die Darmgeschwüre oder durch die Abzeßwände etc. Erwähnt sei auch, daß an den oben erwähnten usurierten Knochenbälkchen die bazillenhaltigen Epitheloidzellen unmittelbar bis ans Knochengewebe verfolgt werden können.

Fassen wir die Ergebnisse der Sektion und der histologischen Untersuchung zusammen, so finden wir ein Bild, das wohl der Tuberkulose am nächsten steht, immerhin in mehreren Punkten auffallende Abweichungen zeigt.



Unzweifelhafte Manifestationen der Tuberkulose bilden die zahlreichen, typischen miliaren Knötchen in den Parenchymorganen, die offenbar jüngsten Datums und kurz vor dem Exitus zur Entwicklung gelangt waren, ferner ältere narbige Veränderungen in den Lungenspitzen. Hingegen lassen die übrigen Befunde eine derartige Deutung nicht so ohne weiteres zu.

Zunächst seien die Darmgeschwüre hervorgehoben, die sich durch ihre Lokalisation, ferner schon durch ihre makroskopische Beschaffenheit von dem gewöhnlichen Aussehen typischer tuberkulöser Geschwüre weit entfernen: sie sitzen im Jejunum und oberen Teil des Ileums und verschonen deren Lieblingslokalisation, die Nachbarschaft der Ileocäkalklappe. Ihre rundliche oder elliptische, scharf geschnittene Form, ihre glatten, nicht unterminierten Ränder, der Mangel von Tuberkelknötchen unterscheiden sie auffällig von dem charakteristischen Gepräge tuberkulöser Darmulzera.

Besonderes Interesse nehmen die Befunde der histologischen Untersuchung in Anspruch, die Zeugnis ablegen von einer in vieler Hinsicht eigenartigen Reaktionsform des Gewebes auf die Ansiedlung und Vermehrung der säurefesten Bazillen sowohl in den Hautabszessen, als auch in den Darmgeschwüren und im Ulzerationsprozeß des Nasenseptums.

Als anatomisches Substrat der verschiedenen Krankheitsherde läßt sich im allgemeinen ein eigenartiges, chronisch-entzündliches, gut vaskularisiertes Granulationsgewebe feststellen, das der Hauptsache nach aus epitheloiden Zellen besteht, die in einem locker gefügten, etwas ödematösen bindegewebigen Stroma liegen. Sie besitzen große, rundliche, vielfach exzentrisch gelagerte, blaßgefärbte Kerne mit Kernkörperchen, sowie große, homogen sich färbende Zelleiber. Als weitere Zellart treten Rundzellen von lymphoidem Typus hinzu, jedoch in weit geringerer Anzahl, meist an der Peripherie der Erkrankungsherde sich zu kompakteren Massen ansammelnd. Plasmazellen und Fibroblasten treten ganz in den Hintergrund. Die Ausbreitung dieses Granulationsgewebes erfolgt meist in diffuser Weise und dann ohne scharfe Grenzen sich in der Umgebung



verlierend. Ferner kommt es auch zur Entstehung knötchenartiger Bildungen (z. B. in der Haut), die an der Peripherie Rundzellenanhäufungen und im Zentrum Epitheloidzellen, an manchen Stellen mit Riesenzellen des Langhansschen Typus vermischt, aufweisen, Bilder, die demnach dem Aussehen echter Tuberkelknötchen sehr nahekommen. Was sie aber von diesen unterscheidet, ist der Mangel jedweder Verkäsung, wie auch dieses Kriterium echter Gewebstuberkulose an dem sich diffus ausbreitendem Granulationsgewebe durchaus vermißt wird. Anderorts (Schleimhäute, Subkutis) beobachtet man stärkere Beteiligung von Seiten der Blutgefäße, Dilatation, stärkere Füllung, reichliche Exsudation von polynukleären Leukozyten mit folgendem eitrigem Zerfall der Granulationen, Abszeß- und Geschwürsbildung. Endlich sei zur Vervollständigung der Charakteristik noch hervorgehoben, daß die klinische Beobachtung die Neigung auch zur verhältnismäßig rasch erfolgenden spontanen Involution mit Hinterlassung zum Teil derber, strahliger Narben sicherstellte (Haut, Schleimhaut). Als weitere höchst wichtige Tatsache sei verzeichnet, daß sowohl in den Hautabszessen, als auch in den Ulzerationen der Nase, des Darmes etc. eine enorme Menge säurefester Stäbchen nachgewiesen werden konnte, die zu den oben beschriebenen Zellen des Granulationsgewebes ganz bestimmte Lagerungsverhältnisse zeigten. Die Bazillen liegen in Zigarrenballen- oder Büschelformen meist im Protoplasma der Zellen, derart daß sie letzteres oft ganz ausfüllen und die Kerne oft von allen Seiten mantelartig umhüllen. Ergänzend sei hier nochmals angeführt, daß auch im Eiter der Abszesse und in den zahlreichen Sekretabstrichen von den Geschwüren des Nasenseptums dieselben Bazillen, meist von Leukozyten phagozytiert, in enormen Mengen und fast stets in Häufchen oder in Büschelformen zu sehen waren und daß keinerlei Zweifel über die Identität der Stäbchen in den verschiedenen pathologischen Geweben auftauchen konnten.

War schon aus all den bisherigen Untersuchungen die Schlußfolgerung gestattet, den gefundenen säurefesten Bazillus als Erreger dieser schweren und eigenartigen Erkrankung zu bezeichnen, so mußte es weiterhin auch wünschenswert



erscheinen, den Bazillus in Reinkultur zu gewinnen, seine Stellung im System festzustellen und vor allem seine Beziehungen zu den uns bisher bekannten pathogenen „Säurefesten" zu eruieren.

Zunächst sei vorweggenommen, daß bei der Diagnosenstellung auch an Lepra, mit Rücksicht auf die enorme Menge der Bazillen, ihre größtenteils intrazelluläre Lagerung und ihr massenhaftes Vorkommen im Nasen- und Mundschleim gedacht werden mußte, dies um so mehr, als unser Patient aus einem wohl bekannten Lepraherd aus Bosnien, stammte.

Gegen diese Vermutung sprachen jedoch sowohl die Größenunterschiede der Bazillen, als namentlich das vollkommene Fehlen der Hansenschen Zellen, die, wie mir auch Herr Hofrat Paltauf bei der Durchmusterung der Schnitte zu betonen die Freundlichkeit hatte, bei Lepra nie vermißt werden.

Züchtungsversuche, die ich mit dem bazillenhältigen Eiter der Hautabszesse intra vitam zu wiederholten Malen und auf verschiedenen Nährböden (Agar, Zucker-, Serum-, Glyzerinagar etc.) vorgenommen hatte, blieben ohne jedes Ergebnis: die Nährmedien waren auch nach Wochen steril. Später ist es jedoch Herrn Kollegen Löwenstein gelungen, mit Gewebsmaterial geimpfter Tiere Reinkulturen zu gewinnen, worüber weiter unten berichtet werden soll.

Nachdem der tierexperimentelle Weg zuerst eingeschlagen werden mußte und schon hier eine Reihe auffälliger und für die Deutung des von uns beobachteten Krankheitsbildes wichtiger Tatsachen notiert werden konnte, seien an dieser Stelle die Tierversuche angeführt. Letztere haben sich, aus Gründen, die weiter unten angegeben werden, auf fast 3 Jahre erstreckt und haben größere Versuchsreihen umfaßt, sollen hier jedoch übersichtlich und summarisch mitgeteilt werden:

1. Impfexperimente an Kaninchen mit Eiter und Gewebsmaterial. Ein intra vitam durch Exzision gewonnenes Hautstück (aus dem Herd in der rechten Glutäalgegend) wird in die vordere Augenkammer eines mittelgroßen Kaninchens versenkt. Nach einem reaktionslosen Verlauf von knapp zwei Monaten konnten wir, nach vollständiger Resorption des einge-

brachten Hautfragmentes, das Auftreten äußerst zahlreicher, stecknadelspitz- bis höchstens stecknadelkopfgroßer, grauweißer Knötchen sowohl am freien Irisrand, als auch in der Iris selbst wahrnehmen. Das Bild entsprach vollkommen einer experimentellen Iritis tuberculosa. Nach Tötung des Tieres wurde der Bulbus enukleiert und nach Fixation in Alkohol und Paraffineinbettung in Schnitte zerlegt.

Die zahlreichen, die Iris durchsetzenden Knötchen setzen sich hauptsächlich aus großen epitheloiden Zellen zusammen, die einen geblähten eosinroten Zelleib und einen häufig peripher verlagerten blaßgefärbten Kern zeigen. An den größeren Tuberkeln ist das Zentrum nekrotisch. Säurefeste Bazillen sind sehr reichlich nachweisbar und zwar liegen sie intrazellulär im Plasma der Epitheloidzellen, meist zu kleinen Häufchen angeordnet, hingegen spärlich und einzeln im nekrotischen Zentrum der Knötchen. Letztere sind von einem stark vaskularisiertem Gewebe umgeben, das zerstreut angeordnete Lymphozyten, einzelne Plasmazellen und Fibroblasten einschließt.

Bemerkt sei, daß die säurefesten Bazillen dieselben Formen- und Größenverhältnisse darbieten, wie die in den Hautabszessen und späterhin in den Darmgeschwüren, in den Abstrichen des Nasensekretes etc. gefundenen Stäbchen; auch ließen sie sich sehr leicht, schon nach 10 Minuten langer Färbung mit Karbolfuchsin bei Zimmertemperatur, darstellen.

Des weiteren habe ich mit dem bazillenhaltigen Eiter der subkutanen Abszesse, knapp vor dem Exitus, 2 Kaninchen intrabulbär geimpft. Nach 4 Tagen kam es zur Geschwürsbildung der Kornea und zur Hypopyonbildung und nach 7 Tagen zu einer intensiven Panophthalmitis, mit Durchbruch und Entleerung eines rahmigen, krümmeligen Eiters. In den Ausstrichpräparaten waren sehr zahlreiche intra- und extraleukozytäre, in Haufen und kleinen Zöpfen liegende, säurefeste, gleichmäßig gefärbte oder angedeutet segmentierte Stäbchen zu finden.

Es war also zweifellos durch den Ausfall dieser Versuche der Nachweis der tuberkulösen Ätiologie der Hautaffektion erwiesen worden. Um so auffallender waren die Ergebnisse der nun zu besprechenden Meerschweinchenversuche.

2. Impfexperimente an Meerschweinchen. Etwa

4 Wochen vor dem Exitus des Kranken wurden 3 Meerschweinchen intraperitoneal und 2 Tiere subkutan mit dem Eiter der Hautabszesse geimpft. Entgegen unseren Erwartungen blieben die Tiere nach 4 und 8 Wochen vollkommen munter und magerten fast gar nicht ab; bei den subkutan geimpften entwickelten sich zwar nach 4 Wochen Drüsenschwellungen in inguine, die sich jedoch später größtenteils zurückbildeten. Es wurde dann in der Weise vorgegangen, daß ein Teil der Tiere zur weiteren Beobachtung am Leben gelassen, der andere, nach Tötung durch Nackenschlag, der Untersuchung zugeführt wurde. Bei der Sektion fanden wir Leber und Milz von sehr zahlreichen Tuberkeln durchsetzt und sowohl in Abstrichpräparaten, als auch im Schnitt ließen sich säurefeste Bazillen vom Typus der im Eiter nachgewiesenen auffinden. Es konnte also kein Zweifel auch über die Pathogenität unseres Stäbchens für Meerschweinchen bestehen. Die weitere Beobachtung der am Leben gelassenen Tiere, ferner solcher, die mit dem Sektionsmaterial in zahlreichen weiteren Passagen geimpft wurden, hat schließlich im Laufe einer fast dreijährigen Beobachtungszeit folgendes gelehrt: Bis auf ein einziges spontan eingegangenes Meerschweinchen, das bei der Sektion Zeichen von Tuberkulose zeigte, blieben alle anderen Tiere am Leben, magerten nicht ab und zeigten normale Freßlust. Wurden diese Tiere getötet, so fanden wir bei der Sektion der ersten Passagen noch ausgesprochene tuberkulöse Veränderungen, in den späteren Passagen jedoch traten letztere immer mehr zurück, so daß sich nur noch einzelne konglomerierte Tuberkel in der Milz, wenige zerstreute Tuberkel in der Leber und meistens verkalkte Drüsen in der Schenkelbeuge feststellen ließen. Solche Tiere waren $2^1/_2$ Jahre am Leben geblieben und hatten keinerlei krankhaften Eindruck gemacht. Somit war die Pathogenität der säurefesten Stäbchen, im Gegensatz zum gewöhnlichen (menschlichen) Tuberkelbazillus, für Meerschweinchen, als äußerst gering zu bezeichnen, denn die Infektion war einerseits nicht imstande die Tiere im Laufe weniger Wochen zu töten, andererseits zeigten die weiteren im Laufe einer dreijährigen Untersuchung ausgeführten Passagen ein immer undeutlicher werdendes pathologisch-

anatomisches Bild. Dieses eigenartige Ergebnis der Impfexperimente an Meerschweinchen mußte, ebenso wie es die klinische Beobachtung und die pathologischen Befunde des Falles nahelegten, Zweifel erwecken, ob hier ein gewöhnlicher Fall von Tuberkulose vorliege und so wurde daher versucht, das Material vom Meerschweinchen auch auf andere Tiere zu verimpfen.

Die nun folgenden Tierversuche konnten jedoch nicht nur mit tierischem Material, sondern auch mit der inzwischen von Löwenstein gewonnenen Reinkultur des Stäbchens aus einem von mir vor einem Jahr geimpften Meerschweinchen ausgeführt werden und die Übereinstimmung der Ergebnisse beider Versuchsserien war besonders geeignet, die weiter unten zu besprechenden Schlußfolgerungen über die Stellung des gezüchteten Stammes zum menschlichen Tuberkelbazillus zu stützen.

3. Versuche an Kaninchen, mit der Reinkultur ausgeführt, ergaben geringfügige Ergebnisse. Selbst wenn 1 Öse des Stammes intravenös injiziert wurde, kam es lediglich zur Bildung vereinzelter stecknadelkopfgroßer Knötchen in der Lunge, in der Niere und in der Leber. Der Stamm war also nicht nur für Meerschweinchen, sondern auch für Kaninchen sehr wenig pathogen.

4. Hühner, die mit 0·1 Öse der Reinkultur oder mit der Milzemulsion der Meerschweinchen geimpft wurden, schienen etwa nach 4 Wochen schwer krank zu sein und magerten rasch ab, erholten sich jedoch später, um nach 6 bis 9 Monaten einzugehen. Bei der Sektion fanden sich einzelne Tuberkel in der Lunge und Leber, also wenig ausgesprochene anatomische Veränderungen. Untersuchte man jedoch das scheinbar normale Gewebe im Ausstrich oder im Schnitt, so ließen sich außerordentlich zahlreiche säurefeste Stäbchen nachweisen, die morphologisch vollkommen jenen entsprachen, die in den Hautabszessen unseres Kranken festgestellt worden waren.

Die Impfversuche an Hühnern ergaben demnach die typischen Befunde der Geflügeltuberkulose. Der aus dem Eiter der Hautabszesse unseres Patienten auf dem Umwege des Meerschweinchenversuches gezüchtete Stamm wurde



also als Typus gallinaceus des Tuberkelbazillus sichergestellt und ist für die Ätiologie unseres Falles verantwortlich zu machen.

5. Der Vollständigkeit halber seien noch einige Versuche an Ratten erwähnt, die ich mit Eiter vorgenommen habe, um den anfangs bestandenen Verdacht auf die Möglichkeit einer Sporotrichose zu beseitigen. Die in den Hoden geimpften Tiere blieben auch nach Wochen vollkommen gesund. (Diese Versuche wurden zu einer Zeit ausgeführt, bevor wir den mikroskopischen Befund der säurefesten Stäbchen im Eiter der Hautabszesse festgestellt hatten.)

Im Anschluß an die hier summarisch mitgeteilten Tierversuche[1]) seien die wichtigsten Eigenschaften der gezüchteten Reinkultur angeführt: Das Wachstum erfolgte rascher als bei Säugetiertuberkulose, etwa nach 3 Wochen. Auf Blutserum traten trockene, weiße Schüppchen auf, auf Glyzerinagar wuchsen harte Krümmel von gelbbrauner Farbe, die ein eigenartiges gefältetes Aussehen darboten (siehe Zeichnung Fig. 3). In flüssigen Medien (Glyzerinbouillon) erfolgte das Wachstum sowohl an der Oberfläche in Form einer zusammenhängenden Haut als auch am Boden. Kulturen gingen bei 36° C leicht an. Ausstrichpräparate aus Kulturen zeigten lange säurefeste Bazillen, die im Gesichtsfeld durchwegs vereinzelt liegen. —

Wenn ich am Schlusse dieser Ausführungen nochmals die wesentlichsten klinischen Tatsachen und die durch histologische, bakteriologische und tierexperimentelle Untersuchungen gewonnenen Ergebnisse zusammenfassen soll, so läßt sich in Kürze folgendes aussagen:

Das klinische Erkrankungsbild war so wenig bestimmt und charakteristisch, daß eine exakte Diagnosenstellung aus morphologischen Kriterien unmöglich war. Bald zeigten die Haut- und Schleimhautveränderungen große Ähnlichkeit mit Rupia- und gumösen Formen der Syphilis (die zerstreut angeordneten Herde am Stamm und an den Extremitäten, die strahligen Narben am weichen Gaumen), bald wieder Ähnlich-

[1]) Herr Kollege Löwenstein beabsichtigt über diesen Teil der Untersuchungen ausführlich zu publizieren.

keit mit Hauttuberkulose (namentlich die Geschwüre an der Oberlippe, am Nasenseptum, an den Nasenflügeln etc.) und in den späteren Stadien der Erkrankung ließ das unter Fieber und Schmerzen erfolgende Auftreten von disseminierten, orangegroßen, von geröteter Haut bedeckten Abszessen an den Extremitätenenden auch die Möglichkeit einer Sporotrichose in den Kreis diagnostischer Erwägung ziehen. Aber nicht nur die klinischen Erscheinungen zeigten Abweichungen von den uns wohlbekannten Bildern der Hauttuberkulose. Histologisch charakterisierten sich die Gewebsveränderungen durch Entwicklung eines größtenteils diffus sich ausbreitenden, chronisch-entzündlichen Granulationsgewebes, bestehend aus Epitheloid- und Rundzellen, seltener durch Ausbildung tuberkelähnlicher Knötchen, bei vollständigem Mangel von Verkäsung; ferner in gelegentlicher Kombination mit eitrig-exsudativen Vorgängen, Abszeß- und Geschwürsbildung, mit spontaner Rückbildungsfähigkeit und Hinterlassung von Narben.

In bakteriologischer Hinsicht war zunächst die enorme Menge der säurefesten Bazillen auffallend, ihre vom menschlichen Tuberkelbazillus abweichenden Größenverhältnisse, ihre Lagerung in den geblähten Epitheloidzellen, ihre leichte Färbbarkeit im Schnitt (schon nach 5—10 Minuten bei Zimmertemperatur), ihre Aufnahme von Seiten phagozitierender, polynukleärer Leukozyten im Eiter der Hautabszesse, in den Abstrichen des Mund- und Nasenschleimes, in den Schnitten der Darmgeschwüre etc. Wir haben vergleichend gewöhnliche kalte Abszesse auf das Vorhandensein säurefester Stäbchen untersucht, und, wie es zu erwarten war, nach längerem Suchen spärliche Bazillen gefunden; keinesfalls waren jedoch dabei die mikroskopischen Bilder mit den bei unserem Fall gewonnenen zu vergleichen. Am wichtigsten und für die Diagnose entscheidend waren jedoch erst die Ergebnisse der Tierimpfungen. Während der menschliche Tuberkelbazillus für das Meerschweinchen bekanntlich sehr pathogen ist, lebten (bis auf 1 Tier) die mit unserem Stamm geimpften Tiere scheinbar in völliger Gesundheit mehr als zwei Jahre, und die behufs Untersuchung getöteten späteren Passagen zeigten sehr geringfügige anatomische



Veränderungen. Auch für Kaninchen erwiesen sich die Stäbchen wenig pathogen, wohl aber zeigten sie sich — wiederum im Gegensatz zum menschlichen Tuberkelbazillus — sehr virulent für Hühner. Diese gingen nach Monaten ein und zeigten, was für Geflügeltuberkulose fast als typisch gelten kann, beim Fehlen besonders ausgeprägter anatomischer Veränderungen, eine enorme Menge von säurefesten Stäbchen, die mit den bei unserem Kranken gefundenen völlig übereinstimmten. Nachdem es schließlich auch gelungen war, eine Reinkultur der Stäbchen zu erhalten, die, ganz abgesehen von ihren morphologischen und kulturellen Eigenschaften, sich für Meerschweinchen wenig virulent erwies, jedoch Hühner tötete, war der endgültige Beweis erbracht, daß der gezüchtete Stamm dem Typus gallinaceus des Tuberkelbazillus angehört und zweifellos festgestellt, daß das von uns beobachtete, klinisch eigenartige Krankheitsbild eine durch den Typus gallinaceus hervorgerufene Haut- und Schleimhauttuberkulose vorstellt. Aus dem Studium unseres Falles wird man in praktisch-diagnostischer Hinsicht die nicht unwichtige Schlußfolgerung ziehen müssen, bei einem für Meerschweinchen wenig oder fast gar nicht pathogenen Impfmaterial die Diagnose Tuberkulose nicht gleich abzulehnen, sondern durch weitere Impfungen auf Hühner und Kaninchen das eventuelle Vorhandensein einer Geflügeltuberkulose nachzuweisen. Möglicherweise dürften sich dann unserem vorläufig vereinzelt dastehenden Fall bald ähnliche Beispiele anreihen.

Über die Infektionsquelle unseres Falles können wir mit Bestimmtheit nichts aussagen. Da es sich bei unserem Kranken um einen Landbewohner (Bauer) handelte, dürfte die Ansteckung von krankem Hausgeflügel erfolgt sein, ein zwingender Beweis hierfür läßt sich natürlich nicht führen. Hingegen läßt sich bezüglich der Eintrittspforte des Virus, auf Grund der genauen Anamnese, sowie einer Reihe objektiv festgestellter Tatsachen, die Ansicht vertreten, daß die Infektion von der Schleimhaut der Nasen- und Mundhöhle aus erfolgt ist. Dafür spricht zunächst die präzise Angabe des Patienten, daß die Krankheit in der

Mundhöhle sowie auf der äußeren Nase begonnen habe; erst viel später, im Jahre 1906, als er zum dritten Male Spitalshilfe in Anspruch nahm, wurden auch spärliche Hauteffloreszenzen in der rechten Skapulargegend notiert. In den nächsten Jahren traten die Hauterscheinungen stärker hervor, und bedeckten bei seinem Eintritt ins Wiedener Krankenhaus (1908) bereits zahlreiche Lokalisationen (linke vordere Achselfalte, Vorderfläche des oberen Drittels des linken Oberarmes, Streckfläche des rechten Ellbogens und linke Glutäalgegend). Die in der Krankengeschichte ausführlich beschriebenen subkutanen Abszesse waren erst wenige Monate vor dem Exitus aufgetreten, die bei der Sektion gefundenen Darmgeschwüre wurden intra vitam nicht diagnostiziert, sie hatten keine klinischen Erscheinungen gemacht. Übrigens sprach auch der Sektionsbefund (verhältnismäßig kleine, nicht konfluierte, seichte Geschwüre) für einen mehr rezenten Darmprozeß, so daß es wohl kaum angängig wäre, etwa eine primäre Darmtuberkulose mit sekundärer Generalisierung des Virus in der Haut und auf den Schleimhäuten anzunehmen. Ebensowenig können wir auf Grund des Obduktionsbefundes beider Lungen (Narben in den Lungenspitzen, miliare Tuberkelaussaat in den Unterlappen) die Annahme einer primären Lungentuberkulose supponieren. Es spricht vielmehr alles dafür, die Infektionspforte in den oberen Teil des Respirationsapparates zu verlegen. Für diese Auffassung spricht noch der Umstand, daß daselbst neben Ulzerationsprozessen bereits ausgedehnte reparatorische Gewebsveränderungen vorhanden waren (strahlige Narben am weichen und zum Teil auch am harten Gaumen, die narbige Verwachsung des rechten Arcus palatoglossus mit der hinteren Rachenwand und die durch narbige Schrumpfung bedingte Amputation des Zäpfchens am weichen Gaumen), die bei der Inspektion der Mundhöhle ein eigenartiges, an Syphilis erinnerndes Krankheitsbild vortäuschten. Dieser objektive Befund stimmt mit den anamnestischen Angaben des Kranken überein und widerspricht andererseits nicht dem weiteren klinischen Verlauf und dem Ergebnis der Obduktion.



II.

Der Frage, welche Bedeutung den verschiedenen Typen des Tuberkelbazillus für die Entstehung der einzelnen Formen der Hauttuberkulose zukommt, beziehungsweise ob bestimmte Typen der Hauttuberkulose verschiedenen Typen des Infektionserregers entsprechen, wurde bisher, mit ganz vereinzelten Ausnahmen, nur geringe Aufmerksamkeit geschenkt. Ähnlich wie in den letzten Jahren, auf Grund der Kochschen Anregungen, zahlreiche Untersuchungen über die praktisch so außerordentlich wichtige Frage nach der menschlichen oder tierischen Provenienz der Lungen- und Drüsentuberkulose ausgeführt worden sind, sollten analoge Studien auch für die einzelnen Formen der Hauttuberkulose vorgenommen werden. Ich behalte mir vor, in einer späteren Arbeit auf solche Untersuchungen zurückzukommen, und will an dieser Stelle das bisher vorliegende literarische Material sichten.

Einleitend sei der augenblickliche Stand der Forschung in der Frage „Lungen- und Drüsentuberkulose in Beziehung auf die einzelnen Typen des Tuberkelbazillus" (T. humanus, bovinus und gallinaceus) wiedergegeben.

1884 hatte Robert Koch die Frage der Identität menschlicher und tierischer Tuberkulose im bejahenden Sinne beantwortet, später jedoch diese Ansicht wesentlich ändern müssen. Denn 1889 hatte Maffucci auf die Unterschiede zwischen den Tuberkelbazillen der Säugetiere und Hühner aufmerksam gemacht und Koch selbst konnte 1890 diese Unterschiede bestätigen. 1898 stellte dann Th. Smith die bis dahin herrschende Ansicht von der Einheit der Säugetiertuberkelbazillen in Frage. Auf dem Tuberkulosekongreß in London hat Robert Koch auf Grund weiterer Untersuchungen die Trennung zwischen Menschen- und Rindertuberkulose streng durchgeführt und dem Perlsuchtbazillus jede besondere pathogene Bedeutung für den Menschen abgesprochen, sich daher auch gegen die Notwendigkeit besonderer Maßregeln gegen die Tuberkulose des Rindviehs erklärt. Allerdings gab Koch zu, daß bei Tierärzten, Fleischern und Schlachthofarbeitern etc. nach Verletzungen an Händen oder Armen beim Zerlegen perl-

süchtiger Tiere tuberkulöse Erkrankungen auftreten können, die jedoch immer lokal bleiben, ab und zu die benachbarten Drüsen ergreifen, jedoch nie zur Generalisierung der Tuberkulose in den inneren Organen führen. Nach der Kochschen Lehre ist also der Typus humanus ausschließlich für den Menschen, der Typus bovinus nur für das Rind pathogen, beide Arten müssen von einander streng getrennt werden.

Die Kochsche Lehre hat bisher zahlreiche Anhänger, aber auch viele Gegner gefunden und die prinzipiell und praktisch so außerordentlich wichtige Frage hat die Anregung zu äußerst zahlreichen Arbeiten gegeben, die aber bisher zu keinem völligen und allseits befriedigenden Abschluß geführt haben. Es kann hier nicht Aufgabe sein, eine literarische Übersicht all dieser Untersuchungen zu geben, nur die wichtigsten derselben sollen in Kürze erwähnt werden. Eine kritisch-historische Studie dieser Frage hat vor kurzem Orth gegeben.

Wie Kossel auf dem internationalen Tuberkulosekongreß in Rom (1912) ausführte, konzentriert sich das ganze Interesse auf die Beantwortung folgender Fragen: 1. Wird die Tuberkulose der Menschen und der Tiere durch denselben Krankheitskeim verbreitet?

2. wird die Tuberkulose von den Tieren auf den Menschen übertragen?

Auf der Kochschen Lehre fußend gelangte Kossel zu folgenden wichtigeren Schlußfolgerungen: Alle Fälle menschlicher Tuberkuloseerkrankung mit dem Typus humanus gehen auf menschliche Infektion, solche mit dem Typus bovinus auf tierische Infektion zurück. Die Typen des Tuberkelbazillus (humanus, bovinus) sind konstant (Stabilität der Typen), daher ist die Bestimmung des Typus in einem gegebenen Falle von Tuberkulose geeignet, die Ansteckungsquelle zu ermitteln. Kossel berichtet über 1602 Fälle aus der Literatur, in denen der Typus des Tuberkelbazillus näher bestimmt wurde; unter ihnen wurden nur in 8·6% bovine Tuberkelbazillen festgestellt. Bei Lungentuberkulose des Menschen findet man den Typus bovinus sehr selten, am häufigsten wird er bei Kindern angetroffen, die an Lymphdrüsentuberkulose leiden. Dem Typus

gallinaceus legt Kossel für den Menschen keine pathogene Bedeutung bei.

Auf demselben Kongreß referierten Calmette und Woodhead. Ersterer betonte die Schwierigkeiten in der Trennung der Typen und hob hervor, daß auch der Typus bovinus den Menschen infizieren könne.

Woodhead besprach die Ergebnisse der englischen Tuberkulosekommission. Ein beträchtlicher Teil der menschlichen Tuberkulose entsteht durch Infektion mit Perlsucht, namentlich bei Kindern; Mensch und Säugetiere können sich gegenseitig infizieren; eine Umwandlung des T. humanus in den T. bovinus gelingt nicht. Dem Typus gallinaceus legt auch Woodhead keine Bedeutung für den Menschen bei. Von besonderem Interesse sind die Mitteilungen der englischen Tuberkulosekommission, daß aus menschlichem Lupus gezüchtete Tuberkelbazillen meist nicht den reinen Typus zeigen; sie entsprechen vielfach dem Typus bovinus, andere mehr dem Typus humanus, zeigen aber geringere Virulenz für gewisse Tiere; die Stämme zeigen also Atypien und stehen zwischen beiden Typen, besitzen aber noch gewisse Eigenarten, die ihre Trennung ermöglichen.

Nach Möllers ist die Lungentuberkulose des Menschen, von seltenen Ausnahmen abgesehen, durch den Typus humanus bedingt. 709 Sputumuntersuchungen, die Möllers aus der Literatur zusammengestellt hat, zeigten nur 3 mal den Typus bovinus, 123 andere Fälle menschlicher Tuberkulose (mit Ausnahme von Lupus) stets den Typus humanus.

Für die Typentrennung treten ferner auch Weber und Neufeld auf Grund ausgedehnter eigener Untersuchungen ein.

Die Lehren Robert Kochs haben viele Gegner gefunden und namentlich Lydia Rabinowitsch, Eber, Malm, zum Teil auch Orth sind in ihren Untersuchungen zu wesentlich anderen Ergebnissen gelangt.

Über die Beziehungen der menschlichen Tuberkulose zu der Perlsucht äußert sich L. Rabinowitsch: Die Tuberkelbazillen des Typus bovinus finden sich in einem größeren Prozentsatz bei der Tuberkulose der Kinder, in einer kleineren Anzahl bei Erwachsenen und schwindsüchtigen Menschen. Nicht



nur beim Menschen, auch bei Tieren finden sich Übergangsformen beider Typen, die Rabinowitsch als atypische Tuberkelbazillenstämme bezeichnet. In einem größeren Prozentsatz haben sich solche atypische Stämme beim Lupus, bei der Hauttuberkulose des Menschen nachweisen lassen. Derartige Modifikationen bis zur vollständigen Umwandlung des einen Bazillentypus in den anderen sind, wenn vorläufig auch nur selten, im Tierexperiment gelungen. Es steht also nichts der Annahme entgegen, daß auch im menschlichen Organismus, zumal bei den durch Jahre hindurch verlaufenden Tuberkulosen, eine Umwandlung, speziell des Rinderbazillus in den Typus humanus stattfinden kann.

Sind diese Ergebnisse der Untersuchungen von Rabinowitsch wenig geeignet, die Lehren der Kochschen Schule zu stützen, so bedeuten die experimentellen Arbeiten von Eber einen weiteren Vorstoß gegen die Lehre der strengen Typentrennung. Eber vertritt die Auffassung der Arteinheit der beim Menschen und beim Rinde vorkommenden Tuberkelbazillen; durch fortgesetzte Übertragungen auf Kälber (bei gleichzeitiger subkutaner und intraperitonealer Infektion) behauptet Eber eine Umwandlung der Typen zu erreichen.

Dieser Auffassung von der Einheit der Tuberkelbazillen beim Menschen und Rind tritt auch Malm bei. Orth nimmt auf Grund eigener Untersuchungen, ferner unter Zugrundelegung der in seinem Institut von L. Rabinowitsch ausgeführten Arbeiten, zum Teil auch die Untersuchungen von Eber heranziehend, folgenden bemerkenswerten Standpunkt ein: Er anerkennt zwei Typen von Tuberkelbazillen, von denen der eine dem Rindvieh, der andere dem Menschen eigentümlich ist; es ist aber wahrscheinlich, daß es sich um zusammenhängende Arten handelt. Es gibt eine bovine Tuberkulose beim Menschen (10%) und zwar meist bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen und die Lehre von der Unschädlichkeit des Typus bovinus für den Menschen (Koch und Schüler) kann nicht aufrecht erhalten werden. Es soll daher nicht nur die sehr bedeutsame Übertragung von Mensch zu Mensch bekämpft, sondern auch der Kampf gegen die Rindertuberkulose keinesfalls vernachlässigt werden.

Die von Rabinowitsch angezweifelte Stabilität der Typen und die von Eber behauptete Typenumwandlung werden von Kossel, Weber und Heuß, Neufeld, Dold und Lindemann etc. lebhaft bekämpft.

Die „atypischen“ Stämme möchte Weber als Mischkulturen erklären und das Ausgangsmaterial als Dopelinfektion deuten; derartige Mischkulturen, die aus tuberkulösen Veränderungen gewonnen werden, lassen sich durch sorgfältige Untersuchungen als solche erkennen. Neufeld, Dold und Lindemann haben in der Überprüfung der Angaben Ebers in keinem Falle eine Umwandlung des Typus humanus in Typus bovinus, auch nicht andeutungsweise, feststellen können.

Wie aus dieser kurzen Übersicht hervorgeht, wird zwar bis auf einzelne Autoren die Existenz der Typen (humanus, bovinus) grundsätzlich anerkannt, jedoch gehen die Ansichten weit auseinander in der Beantwortung der Frage: Gibt es „Übergangsformen“?, ist eine Umzüchtung der Typen möglich? Besitzen, neben dem Typus humanus, auch die anderen Typen des Tuberkelbazillus (bovinus, gallinaceus) für den Menschen pathogene Eigenschaften?

Durch das Studium unseres Falles glaube ich einen nicht unwichtigen Beitrag zur Beantwortung dieser Fragen zu liefern, da es uns zweifellos gelungen war, die hochpathogene Eigenschaft des Geflügeltuberkelbazillus bei der beobachteten eigenartigen Erkrankung festzustellen.

In Kürze seien zunächst an dieser Stelle auch die in der Literatur sich vorfindenden Angaben über die Bedeutung des Typus gallinaceus für den Menschen angeführt.

E. Löwenstein hat als Erster auf das Vorkommen von Geflügeltuberkulosebazillen im Sputum Schwindsüchtiger hingewiesen, ein Befund, der von Weber einerseits und andererseits von L. Rabinowitsch nachgeprüft und bestätigt werden konnte. Später haben Max Koch und Rabinowitsch aus dem Orthschen Institut einen zweiten einwandfreien Fall von Hühnertuberkulose aus der Milz eines an Miliartuberkulose gestorbenen Menschen beschrieben. Des weiteren haben Jancsó



und Elfer einen Tuberkulosestamm mit den Eigenschaften des Typus gallinaceus aus der Mesenterialdrüse eines tuberkulösen Mädchens gezüchtet. In letzter Zeit hat Löwenstein neuerdings die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen von Geflügeltuberkulose beim Menschen gelenkt; es waren dies 2 Fälle von Nierentuberkulose. An diese schließt sich unsere Beobachtung an, bei der zum ersten Male der Nachweis des Typus gallinaceus in pathologischen Produkten menschlicher Haut festgestellt wurde.

Die meisten Untersuchungen der Autoren beziehen sich auf die Tuberkulose innerer Organe (Lunge, Darm, Drüsen etc.); erst aus den letzten Jahren liegen größere Mitteilungen über bakteriologische Untersuchungen von Hauttuberkulose vor. Offenbar erhoffte man von dem bakteriologischen Studium der klinisch so verschiedenen Formen menschlicher Hauttuberkulose wertvolle Aufschlüsse in diesen so schwierigen Fragen, eine Erwartung, die sich in der Tat vielfach erfüllte.

Es seien hier zunächst die Ergebnisse experimenteller Übertragung von verschiedenen Tuberkelbazillenstämmen auf die Haut von Versuchstieren angeführt und im Anschluß daran die in der Literatur niedergelegten Angaben über die Bedeutung der einzelnen Typen des Tuberkelbazillus für die Genese der verschiedenen Formen der Hauttuberkulose. Dabei wird auch eine Reihe älterer Arbeiten erwähnt werden, welche diese Fragen lediglich von klinischen Gesichtspunkten zu beantworten suchten.

Tuberkulöse Hautveränderungen beim Meerschweinchen hat zuerst Robert Koch (1891) erzeugt; Bollinger und L. Strauß hatten später nur negative Resultate zu verzeichnen; hingegen konnten Manfredi, Cornet, Fritsche, Klingmüller etc. beim Meerschweinchen durch Einreibung virulenter Kulturen in die skarifizierte Rückenhaut torpide Ulzerationen oder mäßig infiltrierte, zum Teil mit Borken bedeckte Herde erzeugen. Courmont und André erzielten auf der zarten Haut des Meerschweinchens nur geringfügige Veränderungen, obwohl sich eine allgemeine Tuberkulose entwickelte und C. Fränkel berichtete über Allgemeininfektion der Tiere, ohne nachweisbare Erkrankung der





Impfstellen. Gougerot und Laroche wollen beim Meerschweinchen papulonekrotische Tuberkulide erzeugt haben und in ausgedehnten Versuchsreihen beobachtete Lewandowsky bei Meerschweinchen und Kaninchen stets das Auftreten einer lokalen Hauttuberkulose in Skarifikationswunden; in einer kleineren Anzahl von Versuchen kam es auch zur Ausbildung einer Lymphstrang- und Drüsentuberkulose, wobei erstere später auftrat als die Drüsenerkrankung. Beim Kaninchen beschrieb Lewandowsky als Impfeffekte auch Läsionen, die dem menschlichen Lupus außerordentlich ähnlich sehen.

Über experimentelle Tuberkulose bei Affen hatte Grünbaum (1901) berichtet, es sei ihm gelungen, Rindertuberkelbazillen durch subkutane Injektion auf den Schimpansen zu übertragen. Später hat v. Dungern mit menschlichen Tuberkelbazillen und mit Perlsuchtbazillen an Gibbons sowohl subkutane Infektionen als auch Fütterungsversuche ausgeführt, wobei ein Unterschied in der Wirkung nicht zu konstatieren war. Alle injizierten Gibbons gingen ein und zeigten ausgebreitete Tuberkulose. v. Dungern zieht daher die Schlußfolgerung, daß Perlsuchtbazillen in nicht geringerem Grade als menschliche Stämme für diese Affenart pathogen sind.

Bemerkenswert sind ferner die mit Tuberkelbazillenstämmen verschiedenster Provenienz an Affen erzeugten Hautveränderungen, wie solche in den letzten Jahren von Kraus und Grosz und gleichzeitig von Bärmann und Halberstädter ausgeführt worden sind.

Nach der ausführlichen Arbeit über spontane Affentuberkulose von Lydia Rabinowitsch war anzunehmen, daß durch kutane Verimpfung von Rindertuberkulose beim Affen sich ähnliche Hauterscheinungen werden hervorbringen lassen, wie bei der Verimpfung von menschlicher Tuberkulose und schließlich, daß sich beim Affen auch durch Vogeltuberkelbazillen eine experimentelle Hauttuberkulose werde erzeugen lassen, da auch beim Menschen eine Hauttuberkulose sowohl mit Typus humanus, als auch mit Typus bovinus sichergestellt und auch bei Vögeln, speziell Papageien, eine Infektion durch Säugetiertuberkulose beobachtet worden ist.

Die Ansicht von Rabinowitsch hat in den experi-



mentellen Untersuchungen der oben genannten Autoren vollkommene Bestätigung gefunden. Nachdem die ersten Übertragungsversuche mit Vogeltuberkulose auf Affen von Héricourt und Richet (1891) bei subkutaner Impfung zu keinem Ergebnis geführt hatten, haben Kraus und Grosz systematische Untersuchungen mit Tuberkelbazillenstämmen verschiedener Provenienz ausgeführt und gezeigt, daß bei kutaner Impfung niederer Affen mit Typus bovinus anatomisch und klinisch progrediente Hauttuberkulosen zu erzeugen sind, die jedoch spärliche Tuberkelbazillen enthalten. Impften sie mit menschlichen Bazillen, so waren die Veränderungen nicht progredient, bildeten sich sogar vollständig zurück, zeigten jedoch enorme Mengen von Bazillen. Vogel- und Froschtuberkelbazillen riefen uncharakteristische und geringgradige Veränderungen hervor, die sich durch großen Bazillenreichtum auszeichneten.

Fast gleichzeitig mit Kraus und Grosz konnten Bärmann und Halberstädter folgendes feststellen: Mit allen 3 Typen (humanus, bovinus und gallinaceus) kann durch kutane Impfung beim Affen Hauttuberkulose erzeugt werden; besonders prompt führt der Typus bovinus zur Infektion, auch sind die erzeugten Hautveränderungen heftig, während die durch manche Stämme des Typus humanus hervorgerufenen Läsionen meist größere Tendenz zur Abheilung zeigten. Eine allgemeine Ausbreitung der Tuberkulose in den inneren Organen nach kutaner Impfung konnten die Autoren nur bei Verwendung menschlicher und Rindertuberkulose, nicht aber bei solcher von Vogeltuberkulose nachweisen. Selbst durch subkutane Infektion mit dem Typus gallinaceus konnten sie beim Affen, in Bestätigung der Angaben von Héricourt und Richet, eine sichtbare Infektion nicht erzielen. Indessen wollen Bärmann und Halberstädter ihre Schlußfolgerungen nicht verallgemeinert wissen und heben unter anderem hervor, daß in Übereinstimmung mit den positiven Ergebnissen der Untersuchungen über spontane Affentuberkulose von L. Rabinowitsch und von Plimmer auch der Typus gallinaceus zu einer Allgemeininfektion der Affen führen kann.

Anhangsweise sei angeführt, daß auch die Kaltblüter-



tuberkulose für den Menschen doch nicht ganz gleichgültig zu sein scheint. Beim Affen ist es allerdings Kraus und Grosz nicht gelungen mit Froschtuberkelbazillen Haftung des Virus zu erzielen. Die in den letzten Monaten von einzelnen Seiten mitgeteilten Berichte über das Auftreten von Abszessen im Unterhautbindegewebe im Anschluß an Injektionen von Kaltblütertuberkelbazillen nach Friedmann (genaue Angaben über die von ihm verwendeten Kulturen hat bekanntlich Friedmann bisher unterlassen) und der im Eiter der Abszesse wieder gelungene kulturelle Nachweis der injizierten säurefesten Stäbchen (Westenhöffer u. a.) scheinen dafür zu sprechen, daß auch der Kaltblütertuberkulose für den Menschen eine, wenn auch nicht bedeutsame, pathogene Rolle zukommt. Auf die nahe innere Verwandtschaft der Tuberkelbazillen bei den verschiedenen Tierarten haben schon Lubarsch und Meyer hingewiesen und L. Rabinowitsch vertritt auf Grund ausgedehnter Untersuchungen die Ansicht, daß alle vier Formen des Tuberkelbazillus (Typus humanus, bovinus, gallinaceus und Kaltblütertuberkelbazillen) nur vegetative Modifikationen einer und derselben Art sind, eine Ansicht, die auch von Malm und Arloing geteilt wird. Mit Recht schreibt daher Meissen bei der Besprechung der gegen Perlsuchtinfektion zu ergreifenden Maßnahmen: „Ob wir vielleicht die Prophylaxe auch auf noch andere Formen des Tuberkelbazillus ausdehnen müssen, bleibt abzuwarten."

Aus den oben angeführten Untersuchungen über spontane Affentuberkulose und aus den Ergebnissen der mit Tuberkelbazillenstämmen verschiedener Provenienz vorgenommenen experimentellen Impfversuche auf der Haut des Affen geht zweifellos die besondere Empfänglichkeit dieser dem Menschen am nächsten stehenden Tierart für die Infektion mit Tuberkulose hervor. Wir müssen uns daher hier auch die Frage vorlegen: wie ist das diesbezügliche Verhalten der Haut des Menschen?, ist auch die Haut des Menschen für die Infektion mit den einzelnen Typen des Tuberkelbazillus empfänglich? und schließlich, kann eine Generalisierung des Virus, eine Allgemeinerkrankung beim Menschen nach

kutaner Infektion mit den einzelnen Typen des Tuberkelbazillus erfolgen?

Diese Fragen haben früher einzelne Autoren auf Grund klinischer Erfahrungen, wenigstens teilweise, zu beantworten versucht; endgültige und entscheidende Bedeutung können wir aber diesen verdienstvollen und zweifellos richtigen klinischen Beobachtungen Mangels bakteriologischer Beweisführung nicht beilegen. Immerhin wird es von Interesse sein, sie hier anzuführen, schon um ihre eventuelle Übereinstimmung oder Abweichung von den weiter unten zu besprechenden Ergebnissen der später ausgeführten bakteriologischen Untersuchungen bei den einzelnen Formen der Hauttuberkulose festzustellen.

Der besseren Übersicht halber, wollen wir die klinisch polymorphen Bilder menschlicher Hauttuberkulose in folgende Gruppen: 1. Tuberculosis verrucosa cutis, 2. Lupus vulgaris, 3. Verruca nekrogenica und 4. Tuberculosis cutis propria einteilen und die in der Literatur vorliegenden wichtigeren Angaben über Impferkrankungen bei jeder der genannten Formen Revue passieren lassen.

Die Tuberculosis verrucosa cutis haben schon Riehl und Paltauf, die dieses Krankheitsbild zuerst beschrieben haben, als echte Impftuberkulose der Haut bezeichnet und angenommen, daß sie durch Verunreinigung kleiner traumatischer Läsionen der Haut mit infektiösem Material zustande kommt.

Über Impftuberkulose der Haut im Anschluß an kleine Verletzungen haben dann, wie ich z. T. der Arbeit Fingers entnehme, eine Reihe von Autoren (Verneuil, Verchère, A. Holst, Merklen, Raymond und Martin de Magny) berichtet. Auch Finger beschrieb einen Fall von Impftuberkulose der Haut bei der Obduktion eines Schwindsüchtigen, der am linken Vorderarm und Handrücken fünf warzige Plaques mit allen Charakteren der Leichenwarze darbot. Finger schließt seine Ausführungen folgendermaßen: „Örtliche Einimpfungen von Tuberkelvirus erzeugen Formen der Hauttuberkulose, die von den bekannten tuberkulösen Ulzerationen der Haut wesentlich verschieden, anatomisch und klinisch dem Lupus verrucosus sehr nahe stehen und auch von Allgemein-

erscheinungen gefolgt sein können." Über die Stellung der Leichenwarze zum Lupus meint Finger, daß wahrscheinlich dasselbe Virus bei Kindern in der zarteren und sukkulenteren Haut den tiefer greifenden Lupus, in der resistenteren Haut des Erwachsenen die oberflächlichere Leichenwarze erzeugt.

Daß bei Personen, die mit perlsüchtigen Rindern zu tun haben (Tierärzte, Schlachthofarbeiter etc.), im Anschluß an kleine Verletzungen Impftuberkulose mit Rinderbazillen auftreten können, wurde schon frühzeitig von zahlreichen Autoren erkannt. Ostertag beschrieb mehrere derartige Fälle bei Tierärzten und Lassar fand bei systematisch durchgeführten Nachforschungen auf dem Berliner Schlachthof unter 365 mit perlsüchtigen Tieren in Berührung kommenden Personen 7 mit sicherer Impftuberkulose an den Fingern, während 3 weitere Personen suspekt waren. Auch späterhin konnte er Fälle nachweisen, in denen die Annahme einer bovinen Impftuberkulose auf Grund genauer klinischer Erhebungen die größte Wahrscheinlichkeit für sich hatte.

Ferner beschrieben Joseph und Trautmann 3 Fälle von Tuberculosis verrucosa cutis bei Schlächtern, die in der städtischen Fleischbeschau in Berlin arbeiteten; häufiger als bei Schlächtern fanden sie jedoch das gleiche Krankheitsbild bei Tischlern. Bemerkenswert sind auch die Angaben Fabrys über Tuberculosis verrucosa cutis bei Arbeitern in Kohlenbergwerken; offenbar bilden bei den genannten Berufen häufig zugezogene kleine Hautverletzungen die Eintrittspforten für das Virus.

Ein Fall von Impftuberkulose wahrscheinlich mit Rinderbazillen bei einem Notschlächter wurde vor kurzem auch von Schindler beschrieben.

In all diesen Fällen, deren Aufzählung auf Vollständigkeit keinen Anspruch erhebt, die gewissermaßen nur Paradigmata vorstellen sollen, ist die Annahme einer Impftuberkulose mit Rinderbazillen sehr wahrscheinlich, vor allem bei den Beispielen von Tuberculosis verrucosa cutis (Lassar, Ostertag, Joseph, Trautmann, Schindler etc.), während in manchen anderen die Möglichkeit einer Infektion mit menschlichen Tuberkelbazillen zugegeben werden muß.

Was den Lupus vulgaris betrifft, so faßte schon Leloir die durch Einimpfung tuberkulösen Materiales in die Haut erzeugten Veränderungen als dem Lupus sehr nahe stehend auf. Jadassohn hat dann als erster sichere klinische Beobachtungen über Inokulationslupus mitteilen können und Wolters berichtete später über Fälle, bei denen im Anschluß an vorausgegangene Verletzungen der Hautdecken typischer Lupus aufgetreten war. Auch Krause beschrieb den Fall eines Werftarbeiters, der eine Anzahl Tätowierungen an Händen und Vorderarmen wegzuschaffen suchte; er verwandte zu diesem Zweck Stichelungen mit roher Milch. Nach einiger Zeit entwickelten sich an den Händen Lupusknötchen, deren klinische Diagnose auch durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt werden konnte.

Experimentelle Untersuchungen über Lupus sind erst in den letzten Jahren ausgeführt worden. Zwar sind Tierimpfungen mit Lupusgewebe seit R. Koch von zahlreichen Autoren vorgenommen worden, doch handelte es sich in allen diesen Fällen in der Regel um diagnostische Untersuchungen, nicht auch um die Bestimmung des Erregertypus. 1910 hatte R. Koch die Anregung gegeben, an die Klärung der Frage heranzutreten, wie oft die lupöse Erkrankung der Haut auf einer Infektion mit humanen oder bovinen Tuberkelbazillen beruht und forderte auf, derartige Untersuchungen auf breiter Basis anzustellen, ähnlich den in Deutschland, England etc. ausgeführten Studien über den Typus der Tuberkelbazillen im Sputum. Genaue Mitteilungen über solche Untersuchungen liegen von seite der englischen Tuberkulosekommission und in letzterer Zeit von Rothe und Bierotte vor, von denen weiter unten genauer berichtet werden soll.

Bestimmte Ansichten über die Natur des Lupus als Hauttuberkulose bovinen Ursprunges haben zuerst Engelbreth und Raw ausgesprochen, allerdings ohne ihre Behauptungen experimentell zu begründen. Ersterer hat auf Grund der im Kopenhagener Finseninstitut gemachten Erfahrungen, nach denen 9 Zehntel aller lupösen Patienten Landbewohner waren (Viehhirten, Melkerinnen, Landwirte etc.), die Hypothese aufgestellt,



daß Lupus Rindertuberkulose sei. Die Richtigkeit seiner Ansicht glaubt er u. a. auch dadurch stützen zu können, daß er zeigt, daß in Ländern, in denen wie in Japan oder auf der Insel Grönland, keine milchliefernden Haustiere gehalten werden, auch kein Lupus, wohl aber Lungentuberkulose vorkommt („kein Vieh, keine Melkerei — kein Lupus").

Nathan Raw vertritt ebenfalls die Ansicht, daß Lupus und Hauttuberkulose stets durch Infektion mit bovinen Bazillen entstehen, während die Lungenschwindsucht auf Bazillen des Typus humanus zurückzuführen ist.

Wir werden später noch Gelegenheit haben, die Richtigkeit der Angaben von Engelbreth und Raw zu prüfen.

Sprechen zahlreiche klinische Beobachtungen für den bovinen Ursprung der Tuberculosis verrucosa cutis und setzen sich auch einzelne Autoren für dieselbe Genese bezüglich des Lupus vulgaris ein, so dürfen wir bei der Verruca necrogenica voraussetzen, daß sie durch den Typus humanus hervorgerufen werde, denn sie kommt fast ausschließlich bei Ärzten, Anatomiedienern, Krankenwärtern etc., also nur bei Personen, die mit Menschentuberkulose zu tun haben, vor. Einwandfreie Experimente, die diese Frage endgültig entscheiden würden, sind mir aus der Literatur bisher nicht bekannt.

Schließlich wäre hier noch anzuführen, daß Untersuchungen über den Bazillentypus bei der Tuberculosis cutis propria bisher nicht vorliegen und daß auch von klinischen Gesichtspunkten der Frage der exakten Genese dieser Form der Hauttuberkulose bisher nicht nähergetreten wurde.

Die ausschließlich auf Grund genauer klinischer Beobachtungen gezogenen Schlußfolgerungen haben in einer Reihe bakteriologischer Arbeiten der letzten Jahre Überprüfung und zum Teil auch Bestätigung gefunden. Allerdings ist die Zahl dieser Untersuchungen noch viel zu gering, als daß man bereits derzeit die Frage nach dem Ursprung der einzelnen Hauttuberkuloseformen definitiv beantworten könnte; die meisten dieser Untersuchungen beziehen sich auf Lupus vulgaris und Tuberculosis verrucosa cutis und ferner auf im Anschluß an kleine Verletzungen entstandene Impftuberkulosen, wobei jedoch



die Autoren nicht immer mit wünschenswerter Genauigkeit die Zugehörigkeit der klinischen Bilder zu der einen oder anderen Form der Hauttuberkulose angeben.

Die wichtigsten dieser Untersuchungen sind folgende:

1. Kleine, Impftuberkulose durch Perlsuchtbazillen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 1906.

Kleine hat bei 5 Fleischern sieben Knoten, die klinisch das typische Bild der Tuberculosis verrucosa cutis boten, vom Handrücken und Fingern exzidiert. Die Leute waren vollkommen gesund; ihre Hauterkrankung schwankte zwischen 3 Monaten und 8 Jahren. Die 7 exstirpierten Gewebsstücke wurden subkutan auf Meerschweinchen verimpft und die gewonnenen Kulturen auf Rinder geprüft, wobei sie sich als echte Perlsuchtstämme erwiesen.

Kleine führt auch die Harmlosigkeit des Typus bovinus für den Menschen an und bemerkt, daß noch kein Beispiel bekannt sei, daß ein Mensch nach subkutaner Infektion mit Perlsuchtbazillen an generalisierter Tuberkulose gestorben wäre.

Zu diesen Schlußfolgerungen gelangt Kleine auch auf Grund literarischer Untersuchungen, von denen ich an dieser Stelle die wichtigsten anführen möchte.

Spronck und Hoefnagel. Bei der Sektion einer an generalisierter Perlsucht gestorbenen Kuh hatte sich ein Arbeiter am kleinen Finger verletzt und daselbst eine Impftuberkulose zugezogen. In der später aufgetretenen Anschwellung der Kubitaldrüse, sowie in der erkrankten Hautpartie wiesen die Autoren spärliche Tuberkelbazillen nach. Ob der Patient lungenkrank war, ließ sich nicht sicher entscheiden.

Krause. Fall eines Arbeiters, der sich vor Jahren eine Splitterverletzung am rechten Daumen zugezogen hatte und bald darauf eine verendete Kuh abhäutete. Nach einiger Zeit traten Schmerzen im Arm und Drüsenschwellungen und später Geschwüre am Arm auf. Bei der 3 Jahre nach dem Unfall erfolgten Untersuchung machte der Mann einen gesunden Eindruck und es bestanden bloß spärliche Drüsenschwellungen unterhalb der Achselhöhle und in der Bizepsfurche. Die histologische Untersuchung einer exzidierten Drüse ergab eine Anzahl Tuberkeln mit Riesenzellen und sehr spärliche Tuberkelbazillen. An den inneren Organen war kein pathologischer Befund zu erheben.

Troje. Junger Fleischerlehrling, der sich eine Verletzung bei dem Zerlegen eines perlsüchtigen Rindes zugezogen hatte. Es kam später zur Entwicklung kleiner Pusteln in der Narbe, sowie zur Anschwellung der kubitalen und axillaren Lymphdrüsen. Später wurden letztere ausgeräumt und zeigten bei der Untersuchung ausgesprochene Heilungs-



tendenz. Patient blieb nachher vollkommen gesund. Die Lungen waren vollkommen intakt geblieben.

Kleine sucht auch den Nachweis zu führen, daß nicht nur die kutane, sondern auch die subkutane Impfung mit Perlsuchtbazillen keine Generalisierung des Virus hervorruft; er zitiert den Selbstversuch von Dr. Garnault und ferner den Selbstversuch von Spengler, der sich 0·5 mg lebende Perlsuchtbazillen subkutan injizierte. An der Injektionsstelle bildete sich langsam ein Abszeß, der nach ca. einem Monat aufbrach. Im Eiter fanden sich spärliche Tuberkelbazillen. Die Infektion blieb vollkommen lokalisiert und die Drüsen schwollen nicht an.

Schließlich hält Kleine die Beobachtungen von Klemperer und Baumgarten für beweisend. Ersterer hat an 6 Menschen 54 Impfungen mit lebenden Perlsuchtbazillen ausgeführt und fand sogar subjektive und objektive Besserungen während der Injektionen; Allgemeinstörungen waren in keinem Falle aufgetreten; einige Male entstanden Abszesse.

Baumgarten fand in den von ihm untersuchten Fällen von Karzinomkranken, die mit Perlsuchtkulturen subkutan injiziert worden waren, bei der Obduktion keine Zeichen von Tuberkulose.

2. Lewandowsky. Experimentelle Studien über Hauttuberkulose. Archiv f. Dermat. und Syphilis. 1909.

Lewandowsky berichtet, durch Züchtung auf Glyzerinkartoffel aus tuberkulösen Hautläsionen Kulturen gewonnen zu haben und zwar in 6 Fällen aus Lupus vulgaris, in 2 von Skrophulodermen, in 4 von chirurgischen Fällen. Über den Typus der Bazillen glaubt Lewandowsky in einer schriftlichen Mitteilung sich für ihre Zugehörigkeit zum Typus humanus aussprechen zu können; eine genaue Feststellung wurde leider unterlassen.

3. Heuser. Ein Fall von Tuberkulosis verrucosa cutis und tuberkulöser Lymphangitis, hervorgerufen durch Rindertuberkelbazillen. Deutsche med. Woch. 1911.

Der Fall betrifft einen Schlächter, der sich beim Schlachten einer kranken Kuh eine Fingerwunde zuzog, die sich trotz einer langen Behandlung nicht schloß. Später traten Knotenbildungen am Arm auf, die langsam von der Hand bis zur Achselhöhle fortschritten. Mit dem krankhaften Material wurden von Möllers Meerschweinchen geimpft; die gewonnenen Kulturen entsprachen dem Typus bovinus und waren für Kaninchen pathogen.

Die von Heuser am Patienten vorgenommenen Impfungen nach v. Pirquet mit Alttuberkulin und Perlsuchttuberkulin waren positiv, mit letzterem bedeutend stärker. Für Lungentuberkulose war kein Anhaltspunkt.

Heuser legt seinem Falle besondere Bedeutung bei, weil er, im Gegensatz zu den Kleineschen Fällen, in denen es sich ausschließlich um lokalisierte Formen der Tuberculosis verrucosa cutis handelte, das Bild der progredienten Erkrankung der Lymphgefäße des befallenen Armes bis in die Achselhöhle hinauf bot.

4. Cosco, Rosa und de Benedictis. Über einen Fall kutaner Rindertuberkulose beim Menschen. Zent. f. Bakt. 1912.

Im Anschluß an eine kleine Verletzung, die sich einer der Autoren bei der Sektion tuberkulöser Rinder zugezogen hatte, entwickelte sich ein kleines Knötchen, das später eine dunkelviolette Farbe annahm und von geringem Schmerz begleitet war. Anfangs hart, wurde es in der Folge weich, teigartig, es kam zur Verdünnung der zentralen Hautstelle und später entleerte sich eine käsige, ziemlich zähe, gelbliche Masse. Die Affektion blieb lokalisiert und heilte rasch ab. Mikroskopisch wurden keine Tuberkelbazillen gefunden. Die mit dem Eiter vorgenommenen Tierversuche ergaben den Typus bovinus des Tuberkelbazillus, wobei die Kultur nicht nur durch Kaninchen-, sondern auch durch Rinderimpfung verifiziert wurde.

5. Englische Tuberkulosekommission. 1911.

In den Arbeiten der englischen Tuberkulosekommission wurde zuerst die Frage nach dem Typus der Tuberkelbazillen bei Lupus vulgaris auf breiter Basis in Angriff genommen. Es wurde das Material von 20 Fällen genauestens untersucht und folgende Ergebnisse notiert: In 3 Fällen wurden Kulturen gewonnen, von denen zwei einwandfrei dem Typus humanus und eine dem Typus bovinus entsprach. Die in den übrigen 17 Fällen gewonnenen Kulturen wiesen jedoch Abweichungen auf und zwar bezeichnete die Kommission 8 Stämme als „atypisch-bovine" und 9 als „atypisch-humane". Unter dieser Bezeichnung verstand sie Stämme, die ihren Kulturmerkmalen nach dem Typus bovinus bzw. humanus entsprechen,



aber herabgesetzte Virulenz zeigen, also, mit anderen Worten, abgeschwächte Virusarten desjenigen Typus repräsentieren, dessen kulturelle Eigenschaften sie zeigen.

Die Frage, ob es sich bei den sogenannten „atypischen“ Stämmen um Übergangs- oder Zwischenformen handelt, wurde verneint, im Gegenteil konnte die Stabilität der Typen durch besondere Versuche nachgewiesen werden.

6. Weber und Taute. Weitere Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft mit besonderer Berücksichtigung der primären Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulose. Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamt. 1905.

Anläßlich ihrer Untersuchungen berichten die Autoren über einen Stamm, den sie durch Verimpfung von Lupusgewebe auf Meerschweinchen gewonnen hatten und der sich im Kaninchenversuch als Typus humanus erwies.

7. Gosio. Sull'origine del processo tuberculare nel Lupus. Boll. d. R. Acad. Med. d. Roma. Anno 37.

In 5 Lupusfällen wurden Tuberkelbazillenstämme isoliert. die dem Typus humanus entsprachen, jedoch wenig virulent waren.

8. Rothe und Bierotte. Untersuchungen über den Typus der Tuberkelbazillen bei Lupus vulgaris. 1913.

Die Autoren berichten über 28 Fälle und gelangen zu folgenden Ergebnissen:

bei 24 Patienten wurde je eine Kultur gewonnen, davon
in 20 Fällen Typus humanus
in 4 Fällen Typus bovinus;

bei 4 Patienten wurden von getrennten Stellen je 2 Kulturen gewonnen, davon
in 3 Fällen Typus humanus
in 1 Fall Typus humanus von der einen und bovinus von der zweiten Stelle.

Über diesen letzteren Fall führen die Autoren folgendes an: Aus Hautstückchen, die den Nates entnommen wurden, wurde ein Stamm gezüchtet, der sich als humanus erwies. 12 Tage später wurde von demselben Kranken von der Nase



exzidiertes Hautmaterial verarbeitet und ergab einen Typus bovinus. „Es muß sich also bei dem Patienten um eine Doppelinfektion handeln, für die es nicht möglich ist aus der Vorgeschichte des Falles oder aus dem Befund eine Erklärung zu geben.“

Das Häufigkeitsverhältnis beider Typen bei Lupus geben die Autoren, auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen, folgendermaßen an: Typus humanus 82·1%; Typus bovinus 14·3% und Infektion mit beiden Typen, nicht als Mischinfektion, sondern getrennt an verschiedenen Körperstellen 3·6% (1 Fall).

Versuchen wir nun die Ergebnisse der hier angeführten bakteriologischen Arbeiten (siehe umstehende Tabelle) mit den ausschließlich auf Grund klinischer Beobachtungen und Überlegungen gemachten Annahmen (Lassar, Joseph etc.) oder aufgestellten Hypothesen (Raw, Engelbreth) über den humanen oder bovinen Ursprung der einzelnen Formen der Hauttuberkulose zu vergleichen, so läßt sich folgendes aussagen:

Bezüglich der Tuberculosis verrucosa cutis stimmen die klinischen Beobachtungen mit den Ergebnissen der tierexperimentellen Untersuchungen überein, daß es sich bei ihr regelmäßig um eine exogene Hauttuberkulose bovinen Ursprunges handle (Fälle von Kleine, Heuser etc.); für diese Annahme hatte man sich übrigens schon allein auf Grund der in der Literatur vorliegenden Kasuistik (Ostertag, Lassar, Joseph und Trautmann etc.) mit großer Wahrscheinlichkeit entschieden. Denn die meisten Fälle betrafen Personen, die mit perlsüchtigem Vieh zu tun hatten (Tierärzte, Schlachthofarbeiter etc.) und genaue Erhebungen ergaben meist das Auftreten der krankhaften Veränderungen im Anschluß und als Folgezustand einer vorausgegangenen Verletzung, so daß diesen Beobachtungen fast die Bedeutung eines Impfexperimentes beigelegt werden könnte. Hierher müssen wir auch die Fälle rechnen (z. B. den von Cosco, Rosa und de Benedictis mitgeteilten Fall), bei denen es sich um eine Impftuberkulose bovinen Ursprunges handelte, die jedoch klinisch nicht dem Bilde der Tuberculosis cutis verrucosa entsprachen.

Jahr	Autor	Form der Hauttuberkulose	Zahl der Fälle	Typus humanus	Typus bovinus	Typus gallinaceus	Bemerkung
1906	Kleine	Tuberculosis verrucosa cutis	5	—	5	—	
1909	Lewandowsky	Lupus vulgaris (6) Skrophuloderma (2)	8	8	—	—	
1911	Heuser	Tuberculosis verrucosa cutis mit Lymphangitis	1	—	1	—	
1912	Cosco, Rosa und de Benedictis	Impftuberkulose der Haut nach Verletzung	1	—	1	—	
1911	englische Tuberkulosekommission	Lupus vulgaris	20	2 typische 9 atypische	1 typisch 8 atypische	—	siehe Text
1905	Weber und Taute	Lupus vulgaris	1	1	—	—	
1912	Gosio	Lupus vulgaris	5	5	—	—	
1913	Rothe und Bierotte	Lupus vulgaris	28	23	4	—	1 Fall beide Typen an getr. Stellen
1913	eigener Fall	eigenartige Form der Hauttuberkulose	1	—	—	1	
	Summe der untersuchten Fälle . .		70	48 68·57%	20 28·57%	1 1·42%	1 Fall mit Typus humanus et bovinus 1·42%

Anders und viel komplizierter liegen die Verhältnisse beim Lupus vulgaris. Im Gegensatz zu der ausschließlich exogenen Infektion bei der Tuberculosis verrucosa cutis, müssen wir beim Lupus sowohl hämatogen als auch durch direkte Inokulation entstehende Fälle unterscheiden und es wäre von vorneherein mit der Möglichkeit zu rechnen, ob sich nicht etwa je nach der verschiedenen Pathogenese des Lupus auch Differenzen im Bazillentypus nachweisen ließen. Wie schon einmal erwähnt, haben Engelbreth und Raw die Hypothese verfochten, daß der Lupus eine Rindertuberkulose darstelle. Engelbreth glaubt folgende Momente für seine Ansicht anführen zu können:

1. Neun Zehntel der von ihm im Kopenhagener Finseninstitut beobachteten Lupuskranken waren Landbewohner und gingen einer Beschäftigung nach, die sie mit Kühen oder deren Produkten in Berührung brachte und daher der Infektion mit Rinderbazillen ausgesetzt waren.

2. In Ländern, in denen Rinderviehzucht keine Ausdehnung erlangt hat, und Milch, Käse und Butter wenig genossen werden, wie in Japan, kommt der Lupus nicht vor. Auch in Grönland, wo die Lungentuberkulose übrigens stark verbreitet ist, milchliefernde Haustiere hingegen fehlen, wird Lupus nicht beobachtet.

3. Schließlich glaubt Engelbreth, daß sich in der Behandlung des Lupus das Perlsuchttuberkulin bewährt, während ein aus menschlichen Bazillen hergestelltes Tuberkulin wirkungslos sein soll.

Raw bringt über den bovinen Ursprung des Lupus folgende Argumente vor: Lupus wird nur bei Kindern und jugendlichen Individuen beobachtet und kommt nur äußerst selten bei Lungentuberkulösen vor. Bei der Behandlung des Lupus soll sich nach diesem Autor „ein aus Menschentuberkelbazillen gewonnenes Tuberkulin — nach den Prinzipien der antagonistischen Therapie (!?) — wirksam erweisen“.

Wie man aus diesen wenigen aus der Literatur angeführten Angaben ersieht, gelangen die Autoren ausschließlich auf Grund klinischer Beobachtungen, die dabei nicht gleichlautend sind, zu der Anschauung vom bovinen Ursprung des



Lupus. Übrigens wird die Ansicht Raws, daß Lupus und Lungentuberkulose äußerst selten kombiniert vorkommen, in dermatologischen Kreisen keine Bestätigung finden, da wir zweifellos in der Mehrzahl aller Lupusfälle Zeichen vorhanhandener oder bereits ausgeheilter Tuberkulose der Lungen nachweisen können.

Eine wirkliche Entscheidung dieser Frage konnte selbstverständlich nur durch experimentelle Untersuchungen über den Typus der Tuberkelbazillen bei Lupus vulgaris herbeigeführt werden und diese Untersuchungen haben folgendes ergeben:

Bei der bakteriologischen Prüfung von 59 Lupusfällen (Gosio, englische Tuberkulosekommission, Rothe und Bierotte, Weber und Taute, Lewandowsky) wurden (siehe Tabelle) 46 mal der Typus humanus, 13 mal der Typus bovinus gezüchtet, wobei wir die Fälle der englischen Tuberkulosekommission, die als atypisch-humane, beziehungsweise atypisch-bovine bezeichnet und als humane oder bovine Stämme mit herabgesetzter Virulenz aufgefaßt wurden, in die Rechnung mit einbeziehen.

Das Ergebnis aller dieser Untersuchungen läßt sich nun dahin zusammenfassen, daß in der Mehrzahl (mehr als zwei Drittel) der bisher untersuchten Fälle der Typus humanus für das Auftreten des Lupus verantwortlich gemacht werden muß, während in einem geringen Prozentsatz (weniger als ein Drittel) der Lupus als Infektion mit Tuberkelbazillen des Typus bovinus, also als echte Rindertuberkulose der menschlichen Haut zu deuten ist.

Die Richtigkeit dieses durch exakte bakteriologische Untersuchungen festgestellten Zahlenverhältnisses bei Lupus vulgaris ergibt sich auch aus folgenden Tatsachen:

Nach den übereinstimmenden Angaben sämtlicher Untersucher und selbst derjeniger Forscher (Orth u. a.), die im Gegensatz zu den Lehren der Robert Kochschen Schule den Kampf gegen die Tuberkulose auch auf die Rindertuberkulose ausgedehnt wissen wollen, findet man in der überwiegenden Mehrzahl sämtlicher Fälle von tuberkulöser Infektion der inneren Organe des Menschen ausschließlich den Typus humanus und



nur in etwa 10% der Fälle, vorwiegend bei kindlicher Tuberkulose des Darmes oder bei Drüsentuberkulose etc. konnte der Typus bovinus nachgewiesen werden. Es ist nach dem gesagten klar, daß wir beim Lupus, den wir in der Regel als hämatogen entstandene Hauttuberkulose aufzufassen haben, in der Mehrzahl der Fälle, menschliche Tuberkelbazillen finden werden und daß in einem viel geringeren Prozentsatz in die Haut eingeschwemmte Rinderbazillen die Erreger des Lupus sein werden. Mit diesen Überlegungen stehen die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen zum großen Teile im Einklang, so daß wir in den bisher ausgeführten bakteriologischen Arbeiten über Lupus gewissermaßen die Ergänzung und Bestätigung der über die Bedeutung der einzelnen Typen des Tuberkelbazillus gemachten älteren Angaben erblicken dürfen.

Nun ist es allerdings auffallend, daß sich in den Statistiken der einzelnen Arbeiten weitgehende Unterschiede im Zahlenverhältnis bezüglich der einzelnen Typen vorfinden. So finden wir in der Arbeit von Rothe und Bierotte (wenn wir von einem unklaren Fall absehen, bei dem zwei von verschiedenen Körpergegenden entnommene Lupusherde einmal den Typus humanus und einmal den Typus bovinus ergeben haben) unter 24 Fällen nur 4 mal Typus bovinus, während die Zahl der Bovinusstämme in den Untersuchungen der englischen Tuberkulosekommission viel beträchtlicher ist, nämlich 9 mal Typus bovinus und 11 mal Typus humanus. Worauf diese Unterschiede zurückzuführen sind, läßt sich derzeit mit absoluter Sicherheit nicht aussagen; offenbar spielen hier auch die örtlichen Verhältnisse eine Rolle, indem in manchen Gegenden die Infektion mit Typus bovinus überhaupt (also nicht nur bei der Hauttuberkulose, sondern auch bei der innerer Organe) häufiger vorzukommen pflegt, während sie in anderen Ländern viel seltener beobachtet wird.

An dieser Stelle soll mit wenigen Worten auch der Stabilität der Typen gedacht werden, da selbstverständlich diesem Moment die größte Bedeutung beigelegt werden muß. Im Gegensatz zu Rabinowitsch und Eber, die einen Übergang des Typus humanus in den Bovinus für möglich halten, setzen sich die meisten Autoren energisch für die Stabilität

der Typen ein (Kossel, Weber, Kleine, Lindemann etc.). Rothe und Bierotte konnten (mit Ausnahme des obenerwähnten Falles) stets, auch wenn die zweite Untersuchung mehr als 10 Monate nach der ersten vorgenommen wurde, den gleichen Typus wie das erste Mal nachweisen und zu den gleichen Ergebnissen gelangte auch die englische Tuberkulosekommission, die in 3 Fällen von Lupus vulgaris, die nach 6 Monaten, nach 2 und $3\frac{1}{2}$ Jahren untersucht wurden, stets denselben Typus fand. Die Konstanz der Typen erscheint daher, nach den übereinstimmenden Angaben der meisten Autoren, gesichert.

Was den Inokulationslupus betrifft, so scheinen bisher bakteriologische Untersuchungen nicht vorzuliegen; derartige experimentelle Prüfungen könnten möglicherweise in einzelnen Fällen den Typus bovinus ergeben, da, wie oben auseinandergesetzt wurde, auch bei einer anderen Form der exogenen Hauttuberkulose, bei der Tuberculosis verrucosa cutis, in der Regel der Typus bovinus vorgefunden wird. Daß auf die Einimpfung von Rinderbazillen die Haut bald mit den Erscheinungen der Tuberculosis verrucosa cutis, bald mit denen des Lupus vulgaris reagieren sollte, würde dabei nicht besonders auffallend sein, nachdem, wie schon Jadassohn, von ganz anderen Gesichtspunkten ausgehend, hervorgehoben hat, die „Reaktionsfähigkeit der Haut bei der Einimpfung von Tuberkelbazillen sehr mannigfaltig ist und auch von Differenzen im Infektionsmodus, von den Infektionsquellen, vielleicht auch von der Virulenz der Bazillen abhängt".

In sämtlichen bisherigen, auf den Nachweis der Typen des Tuberkelbazillus gerichteten Untersuchungen der Hauttuberkulosen wurden ausschließlich der Typus humanus. beziehungsweise bovinus nachgewiesen. An diese Mitteilungen schließt sich unser Fall an, bei dem zum ersten Mal das Vorkommen des Typus gallinaceus in den tuberkulösen Produkten der Haut und des Unterhautzellgewebes demonstriert werden konnte. Die pathogene Bedeutung der Geflügeltuberkulose für den Menschen ist im allgemeinen unterschätzt worden; denn unser tödlich verlaufender Fall zeigt, daß unter Umständen auch der Typus

gallinaceus für den Menschen hochinfektiös werden kann und er beweist die Richtigkeit der von Orth u. a. vertretenen Anschauung, daß, um den Kampf gegen die Tuberkulose mit Erfolg aufnehmen zu können, auch die pathogene Rolle der Rinder- und Geflügeltuberkulose für den Menschen nicht vergessen werden darf. Denn nur durch die Aufdeckung der verschiedenen Infektionsquellen können wir die Zahl der Neuinfektionen herabsetzen oder unterdrücken.

Diese Ergebnisse beanspruchen nicht nur theoretisches Interesse, sondern sind auch von praktischer Bedeutung. Denn nach Untersuchungen, die Löwenstein an anderer Stelle ausführlich mitteilen wird, lassen sich besonders günstige therapeutische Erfolge mit solchen Tuberkulinpräparaten erzielen, welche von jenem Typus der Tuberkelbazillen stammen, der der Infektion zugrunde liegt. Der Nachweis des Typus kann daher unter Umständen in praktischer Hinsicht Bedeutung erlangen.

Aus den Ergebnissen vorliegender Arbeit seien folgende Schlußsätze angeführt:

1. Sämtliche Typen des Tuberkelbazillus (humanus, bovinus und gallinaceus) kommen beim Menschen als Erreger klinisch verschiedenartiger Formen der Hauttuberkulose in Betracht.

2. Gegenseitige Infektionen sind zwischen Mensch und Tier möglich; im Sinne Orths soll daher die Prophylaxe nicht nur die Bekämpfung der menschlichen, sondern auch die der Rinder- und Geflügeltuberkulose umfassen.

3. Für die überwiegende Mehrzahl aller bisher bakteriologisch untersuchten Fälle von Hauttuberkulose kommt als Erreger der Typus humanus in Betracht.

4. Der Typus bovinus kommt regelmäßig bei der Tuberculosis verrucosa cutis (Riehl-Paltauf) vor, die daher als echte Impftuberkulose mit Rinderbazillen zu definieren ist. Diese Impfinfektion bleibt fast stets lokalisiert; nur in ganz vereinzelten Fällen (Heuser etc.) kommt es zur Anschwellung der regionären



Lymphdrüsen und zur Lymphangioitis. Dabei muß die Perlsuchtinfektion der Haut als gutartige Erkrankung bezeichnet werden, da bisher kein einwandfreier Fall bekannt ist, in dem es von der Haut aus zu einer Generalisierung der Rinderbazilleninfektion gekommen wäre.

5. Während, im Gegensatz zur Tuberculosis verrucosa cutis, die Verruca necrogenica höchstwahrscheinlich eine Impftuberkulose mit Menschenbazillen darstellt, müssen wir für den Erreger des Lupus vulgaris sowohl den Typus humanus als auch den Typus bovinus verantwortlich machen, wobei ersterer in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in Betracht kommt. Im Gegensatz zu den aus älteren klinischen Beobachtungen gefolgerten Anschauungen einzelner Autoren ist der Lupus vulgaris nur in einem geringen Prozentsatz aller Fälle eine Rindertuberkulose der Haut. Das Häufigkeitsverhältnis der Typenbefunde scheint hier ungefähr den bei den Untersuchungen der inneren Organe (namentlich der Darm- und Drüsentuberkulose bei Kindern) gewonnenen Zahlen zu entsprechen.

6. Die Bedeutung des Typus gallinaceus für die Genese selten auftretender Formen der Hauttuberkulose ist nach der vorliegenden Beobachtung nicht zu unterschätzen. Als praktische Folgerung ist die Forderung abzuleiten, bei einem für Meerschweinchen wenig oder fast gar nicht pathogenem Impfmaterial, die Diagnose Tuberkulose nicht ohne weiteres abzulehnen, sondern die Möglichkeit einer Geflügeltuberkulose in Erwägung zu ziehen und die Impfversuche an Hühnern zu wiederholen.

7. Für die Geflügeltuberkulose des Menschen scheinen folgende Befunde charakteristisch und diagnostisch wertvoll zu sein: Auffallend reichlicher Bazillenbefund, fast ausschließlich intrazelluläre Lagerung der Bazillen und Gewebsveränderungen, die sich sowohl klinisch als auch

mikroskopisch von dem typischen Aussehen gewöhnlicher Tuberkulose deutlich unterscheiden.

Literatur.

1. Arloing. Rev. de la Tuberc. Paris. 1908. — 2. Bärmann und Halberstädter. Über experimentelle Hauttuberkulose bei Affen. Arb. aus d. kais. Ges. 1911. Bd. XXXVII. — 3. Baumgarten. Über das Verhältnis von Perlsucht und Tuberkulose. Berliner klinische Wochenschrift. 1901. Nr. 35. — 4. Calmette. VII. Internationaler Tuberkulosekongreß in Rom. 1912. — 5. Cornet. Handbuch von Kolle-Wassermann. Artikel „Tuberkelbazillus". — 6. Cosco, Rosa und de Benedictis. Über einen Fall kutaner Rindertuberkulose beim Menschen. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig.-Bd. LXVI. 1912. — 7. Courmont und André. Sur les tubercules cutanées par passage des bacilles à travers la peau. Compt. rend. Soc. Biol. 1907. — 8. v. Dungern. Beitrag zur Tuberkulosefrage auf Grund experimenteller Untersuchungen an anthropoiden Affen. Münch. med. Woch. 1906. Nr. 1. — 9. Eber. Experimentelle Übertragung der Tuberkulose vom Menschen auf das Rind. Zentralblatt für Bakt. Abt. I. Bd. LIX und Münchener medizinische Wochenschrift. 1910. — 10. Engelbreth. Ist Lupus Rindertuberkulose? Monatshefte für praktische Dermatologie. 1910. Bd. L. p. 247. — 11. Englische Tuberkulose-Kommission. Investigations of viruses obtained from cases of lupus. A. Stanley Griffith, London. 1911. — 12. Fabry. Arch. f. Derm. u. Syph. 1900. Bd. LI. — 13. Finger, E. Über die sogenannte Leichenwarze (Tuberculosis verrucosa cutis) und ihre Stellung zum Lupus und zur Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1888. Nr. 5. — 14. Fränkel, C. Über die Wirkung der Tuberkelbazillen von der unverletzten Haut aus. Hyg. Rundschau. 1907. — 15. Fritsche. Versuche über Infektion durch kutane Impfung bei Tieren. Arb. a. d. kais. Ges. 1902. Bd. XVIII. — 16. Gosio. Sull' origine del processo tuberculare nel lupus. Boll. della R. Acad. Med. di Roma. Anno 37. — 17. Gougerot und Laroche. Reproduction expér. des tuberculides humaines. Compt. rend. Soc. Biol. 1907. — 18. Grünbaum. Verhandlungen der Tuberkulosekommission der Gesellschaft deutsch. Naturforscher und Ärzte. 1901. Berlin. Hirschwald, zit. nach v. Dungern. — 19. Héricourt und Richet. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1891. — 20. Heuser. Ein Fall von Tuberculosis verrucosa cutis und tuberkulöser Lymphangoitis, hervorgerufen durch Rindertuberkelbazillen. Deutch. med. Wochenschr. 1911. — 21. Holst, A. Inoculation accidentelle de la tuberculose à une femme. Semaine médicale. 1885. — 22. Jancsó u. Elfer. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1911. Bd. XVIII. — 23. Joseph und Trautmann. Über Tuberculosis verrucosa cutis. Deut. med. Wochenschr. 1902. p. 200. — 24. Jadassohn. Über Inokulationslupus. Virchows Arch. Bd. XXI. 1890 und Mraček s Handb. der Hautkrankheiten. Artikel „Tuberkulose der Haut". — 25. Kleine. Impftuberkulose durch Perlsuchtbazillen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1906. Bd. LII. — 26. Klemperer, F. Experimenteller Beitrag zur Tuberkulosefrage. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. LVI. — 27. Klingmüller. Beitr. z. Tuberk. d. Haut. Arch. f. Derm. 1904. — 28. Kraus und Grosz. Über experimentelle Hauttuberkulose bei Affen. Wien. klin. Woch. 1907. Nr. 26. p. 795. — 29. Kraus und Kren. Experimentelle Tuberkulose bei Affen. Sitzungsb. d. k. Akad. d. Wiss. Wien. 1905 und Wiener klin. Woch. 1905. Nr. 51. — 30. Krause. Über einen Fall von Impftuberkulose eines



Schlachthausarbeiters durch tuberkulöse Organe eines Rindes. Münchn. med. Wochenschr. 1902. Nr. 25. — 31. Koch, Max und Rabinowitsch, Lydia. Die Tuberkulose der Vögel und ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose. Virchows Arch. Bd. CXC. Beiheft. — 32. Koch, R. a) Übertragbarkeit der Rindertuberkulose auf den Menschen. Deutsche medizinische Wochenschrift 1902. Nr. 48. — b) Die Bekämpfung der Tuberkulose unter Berücksichtigung der Erfahrungen, welche bei der erfolgreichen Bekämpfung anderer Infektionskrankheiten gemacht worden sind. Deutsche med. Woch. 1901. Nr. 33. — 33. Kossel. Die Beziehungen zwischen menschlicher und tierischer Tuberkulose. Bericht, erstattet auf dem VII. internationalen Tuberkulosekongreß in Rom. 1912. Deutsche med. Wochenschr. 1912. — 34. Kossel, Weber und Heuss. Vergleichende Unters. über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft. Tuberk.-Arb. aus dem kais. Ges. 1904 und 1905. Heft 3. — 35. Kyrle. Über eigentümliche histologische Bilder bei Hauttuberkulose und deren Beziehung zum benignen Miliarlupoid (Boeck). Arch. f. D. 1910. Bd. C. — 36. Lassar. Über Impftuberkulose. Deutsch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 40. — 37. Lewandowsky. 1. Hauttuberkulose bei Tieren. Verhandl. d. deutsch. derm. Ges. Bern. 1906. 2. Experimentelle Studien über Hauttuberkulose. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. XCVIII. 1909. 3. Die Tuberkulose der Haut in Lubarsch-Ostertag. 1912. Bd. XVI. — 38. Lipschütz. Über das Vorkommen von Hühnertuberkulose beim Menschen. Mitteilung in der k. k. Ges. der Ärzte. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 19. — 39. Löwenstein, E. Über das Vorkommen von Geflügel-Tuberkulose beim Menschen. Wiener klin. Woch. 1913. Nr. 20. — 40. Manfredi, ref. Arch. f. Derm. 1903. — 41. Malm. Über die sogenannten bovinen und humanen Typen des Tuberkelbazillus. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig.-Bd. LXV. 1912. — 42. Martin de Magny. Contribution à l'étude de l'inoculation tuberculeuse chez l'homme. Thése Paris. 1886. Zit. nach Finger. — 43. Meissen. Der Typus humanus und der Typus bovinus des Tuberkelbazillus. Zeitschr. f. Tuberkulose. 1913. — 44. Merklen. Inoculation tuberc. localisée aux doigts. Lésions secondaires de l'ordre du tubercule anatomique etc. Bull. de la Soc. méd. d. Hôpitaux. 1885. — 45. Möllers. Über den Typus der Tuberkelbazillen im Auswurf der Phthisiker. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1911 und Veröffentlichungen der R. Koch-Stiftung zur Bekämpfung der Tuberkulose. 1911. — 46. Neufeld, Dold und Lindemann. Über Passagenversuche mit menschlichem Tuberkulosematerial nach der Methode von Eber. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig.-Bd. LXV. 1912. — 47. Orth. Tuberkulosis. 1912. Heft 4. — 48. Ostertag. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene. 1901. Zitiert nach Joseph und Trautmann. — 49. Plimmer. Coll. papers of Listers Institute. 1909/10. Nr. 6. Zit. nach Bärmann und Halberstädter. — 50. Rabinowitsch, Lydia. a) Die Beziehungen der menschlichen Tuberkulose zu der Perlsucht des Rindes. Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 24 und Zeitschrift für Tuberkulose. Band IX. — b) Über spontane Affentuberkulose, ein Beitrag zur Tuberkulosefrage. Virchows Archiv. Band CXC. Beiheft. — c) Die Geflügeltuberkulose und ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose. Deutsch. med. Woch. 1904. — 51. Raymond. Contribution à l'étude de la tuberculose cutanée par inoculation directe. France méd. 1886. — 52. Raw. Is lupus caused by the bovine tuberculosis? Tuberculosis. Vol. VIII. 1909. Nr. 7. — 53. Reines, S. Wiener dermat. Ges. 13. Januar. 1909. Ref. Wiener klin. Woch. 1909. p. 586. — 54. Riehl und Paltauf. Tuberculosis verrucosa cutis. Vierteljahrsschrift f. Dermat. u. Syph. 1886. — 55. Rothe und Bierotte. Untersuchungen über den Typus der Tuberkelbazillen bei Lupus vulgaris. Veröffentlichungen der Robert Koch-Stiftung zur Bekämpfung der Tuberkulose. 1913. — 56. Schindler. Kasuistischer Bei-

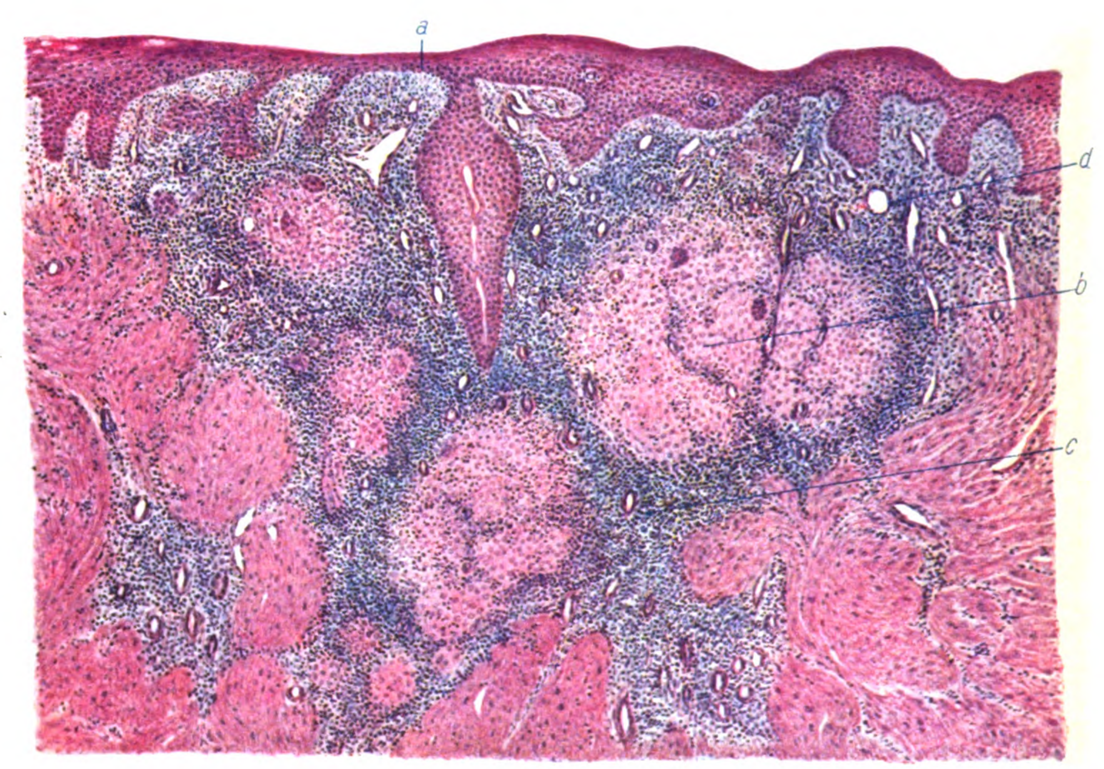


Fig. 1.

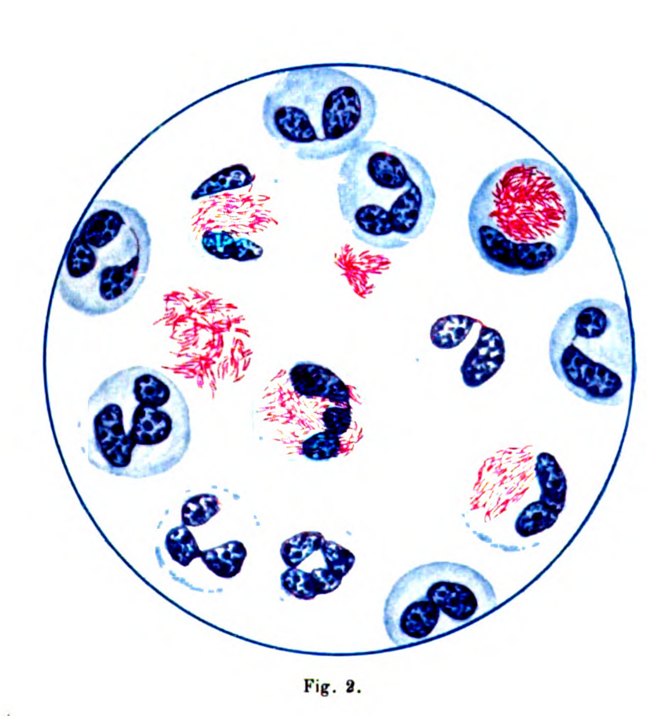


Fig. 2.



Fig. 3.

Lipschütz: Hauttuberkulose durch Typus gallinaceus.

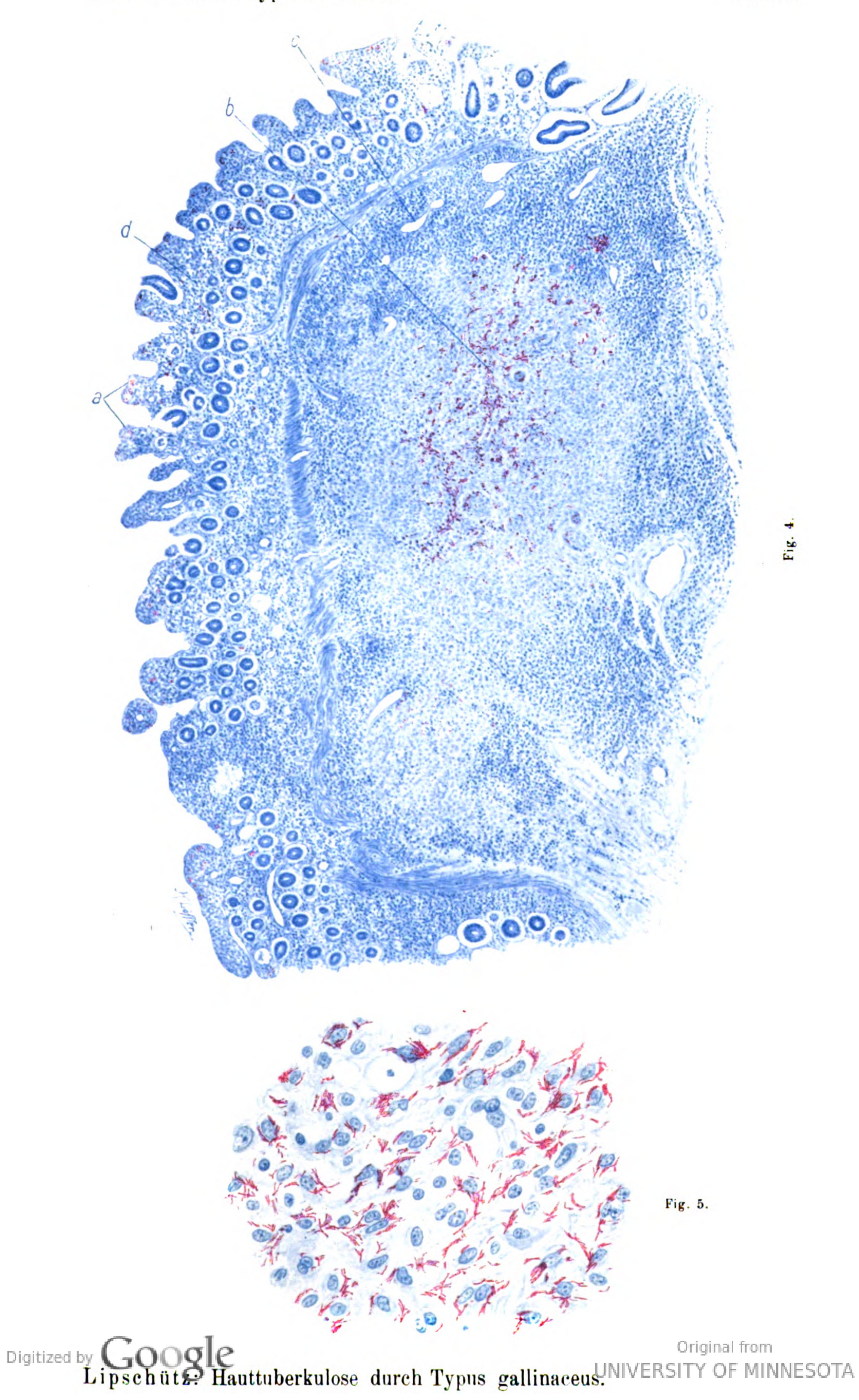


Fig. 4.

Fig. 5.

Lipschütz: Hauttuberkulose durch Typus gallinaceus.

trag zur Frage der Übertragbarkeit der Rindertuberkulose auf den Menschen. Prager med. Woch. 1903. Nr. 52. — 57. Smith, Th. Journal of exp. Med. 1898. — 58. Spengler, C. Ein neues immunisierendes Heilverfahren der Lungenschwindsucht mit Perlsuchttuberkulin. Deutsche med. Woch. 1905. Nr. 31. — 59. Spronk und Hoefnagel. Semaine médicale. 1902. Nr. 42. — 60. Straus. La tuberculose et son bacille. Paris. 1895. — 61. Troje. Beitrag zur Frage der Identität der Rinder- und Menschentuberkulose. D. m. W. 1903. Nr. 11. — 62. Verchère. Des portes d'entrée de la tuberculose. Thèse. Paris. 1884. Zit. nach Finger. — 63. Verneuil. Cas d'inoculation probable pendant une Autopsie. Bull. de l'Acad. de Méd. 1884. Zit. nach Finger. — 64. Weber. Zur Tuberkulose des Menschen und der Tiere. Zentralbl. f. Bakt. Festschrift Löffler. Bd. LXIV. — 65. Weber und Bofinger. Die Hühnertuberkulose. Tuberkulosearbeiten aus der kais. Ges. 1904. — 66. Weber und Taute. Weitere Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft mit besonderer Berücksichtigung der primären Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulose. Arb. aus d. kais. Ges. 1905. Heft 3. — 67. Wolters. Über Inokulationslupus. Deutsch. med. Woch. 1892. — 68. Woodhead. Congress of the Royal Institute of Public Health in Berlin. Ref. im Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. LV. 1912 und VII. internationaler Tuberkulosekongreß in Rom. 1912.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIX und XX.

Fig. 1. Schnitt durch eine Hauteffloreszenz. Fixation in Zenker, Färbung mit Hämalaun-Eosin. Leitzsches Mikroskop. Obj. 3. Oc. 4. Bei *a* verschmälertes Rete Malpighi, *b* größerer Knoten mit Riesenzellen, *c* Rundzelleninfiltrat, *d* erweitertes Blutgefäß.

Fig. 2. Ausstrichpräparat des Eiters der subkutanen Abszesse. Fixation in der Flamme, Färbung nach Ziehl. $^1/_{12}$ homog. Immersion, Ocular 8. Typisches Bild: wohlerhaltene polynukleäre Leukozyten, deren Protoplasma zahlreiche schlanke, in Büschel- und Zigarrenbündelformen dicht nebeneinander liegende säurefeste Stäbchen enthält (Phagozytose). Des weiteren sind einzelne Bazillenhaufen auch frei, außerhalb der Zellen zu sehen.

Fig. 3. Bild der Kultur auf Glyzerinagar, etwa 4 Wochen alt.

Fig. 4. Darm, eine an das Geschwür angrenzende Stelle. Fixation in Zenker, Färbung nach Ziehl 10 Minuten bei Zimmertemperatur, Nachfärbung mit polychromem Methylenblau. Obj. 3, Ocular 4. Bei *a* kleine Haufen säurefester Bazillen knapp unter dem Schleimhautepithel, *b* größerer Knoten mit säurefesten Bazillen, *c* erweitertes Blutgefäß, *d* Rundzelleninfiltrat rings um die Lieberkühnschen Drüsen.

Fig. 5. Stelle *b* der vorangehenden Figur bei starker Vergrößerung (homogene Immersion, Ocular 4). Das Gesichtsfeld zeigt ausschließlich epitheloide Zellen, in deren Protoplasma sehr zahlreiche säurefeste Stäbchen in Büschelform zu sehen sind.

Eingelaufen am 27. März 1914.



Aus der deutschen dermatologischen Universitätsklinik
in Prag [Vorstand Prof. C. Kreibich].

Die Kutireaktionen bei Syphilis mit besonderer Berücksichtigung der Pallidinreaktion.

Von Dr. **E. Klausner.**

(Hiezu Taf. XXI u. XXII.)

Seitdem es v. Pirquet gelungen war, die Hautallergie bei der Tuberkulose als diagnostisches Hilfsmittel mit so großem Erfolge in Verwendung zu ziehen und damit der Beweis erbracht wurde, daß es möglich ist mittels der Allergieprobe brauchbare Resultate einer Kutanreaktion zu erhalten, hat es natürlicherweise nicht an weiteren Versuchen in dieser Richtung gefehlt und so wurden auch nach den gleichen Prinzipien von Wolff-Eisner und Calmette die Ophthalmoreaktion der Tuberkulose und von Chantemesse die Konjunktivalreaktion für den Typhus als diagnostische Methoden eingeführt. Es war deshalb leicht erklärlich, daß eine Infektionskrankheit wie die Syphilis, die gerade mit der Tuberkulose so manchen Wesenszug gemeinsam hat, zu Versuchen aufforderte, ob es nicht gelänge analog der v. Pirquetschen Reaktion eine verwendbare Methode der Kutanreaktion zu finden, um so mehr als bei einer Infektionskrankheit von einer so mannigfachen Vielgestaltigkeit und so großer Verbreitung, wie sie die Syphilis darstellt, der Vorteil einer einfachen und leicht ausführbaren Reaktion besonders in die Wagschale fiel.

Und so hat es auch nach der Mitteilung v. Pirquets über die von ihm angegebene Hautreaktion bei Tuberkulose nicht an Versuchen gefehlt, die Allergieprobe als diagnostische Methode bei der Syphilis in Anwendung zu bringen. Wohl lagen bei der Syphilis die Bedingungen für derartige Versuche bei weitem

nicht so günstig wie bei der Tuberkulose oder dem Typhus, da es bis in die jüngste Zeit nicht gelungen war, den Erreger der Syphilis, die Spirochaeta pallida auf dem Wege der Reinkultur weiterzuzüchten. Deshalb halfen sich die verschiedenen Autoren, die sich mit der Frage einer Kutanreaktion der Lues zu diagnostischen Zwecken beschäftigten, damit, daß sie verschiedene Extrakte und Filtrate syphilitischer Organe, in welchen bekanntlich der Erreger der Syphilis in großer Zahl vorhanden ist oder in welchen sie wenigstens die wirksamen Stoffwechselprodukte der Spirochaete pallida vermuteten, als Impfmaterial benützten. Ein anderer Teil der Autoren versuchte wieder auf andere Weise zu positiven Resultaten zu gelangen, indem diese chemische Substanzen anorganischer und organischer Natur bei ihren Impfversuchen verwendeten. Schließlich hat eine Anzahl von Forschern, denen wohl eine gewisse Ähnlichkeit zwischen dem Krankheitsbilde der Tuberkulose und Syphilis, wie diese ja gewiß in der Klinik und Pathologie dieser beiden chronischen Infektionskrakheiten zum Ausdruck kommt, vor Augen schwebte, die v. Pirquetsche Hautreaktion auf Tuberkulose zum Ausgangspunkt ihrer Untersuchungen gewählt und als Impfflüssigkeit das Tuberkulin verwendet in der Hoffnung, vielleicht auf diesem Wege zu einer brauchbaren Methode einer Kutanreaktion bei der Syphilis zu gelangen.

Vor allem waren es die französischen Autoren Nicolas, Favre, Charlet und Augagneur, welche das Tuberkulin als Impfmaterial bei ihrem Studien über Hautreaktionen bei Syphilis benützten. Sie untersuchten eine größere Anzahl von Luetikern, welche klinisch frei von Tuberkulose befunden wurden, bezüglich ihres Verhaltens gegenüber der verschiedenen Einverleibung von Tuberkulin in die Haut.

Sie fanden bei intradermaler Tuberkulininjektion etwa in 93% ihrer Fälle eine deutlich positive Reaktion. Auch die Kutireaktion gab eine fast ebenso hohe Prozentzahl positiver Resultate bei Lues. Bei subkutaner Injektion von 0·1 *mg* Tuberkulin bekamen sie bei 11 Fällen von Syphilis 9 positive Reaktionen in Form von Temperaturerhöhungen bis zu 38·5°. Diese Temperatursteigerung trat nach den Beobachtungen der Autoren nur bei jenen Fällen auf, bei denen schon eine Gene-



ralisation des Virus im Organismus stattgefunden hatte. Nach ihren Untersuchungen reagierten demnach ein große Zahl von Syphilitikern auf die verschiedenen Tuberkulinimpfungen entweder lokal oder allgemein, so daß sie zu dem Schlusse kommen, daß die Tuberkulinreaktion bei auf Syphilis verdächtigen Individuen nicht dazu dienen könne, ein diagnostisches Hilfsmittel zur Unterscheidung der Tuberkulose und Syphilis zu bilden.

Angeregt durch diese Untersuchungen hat dann Gavini die v. Pirquetsche Reaktion mit Tuberkulin gleichfalls zu diagnostischen Zwecken bei der Syphilis versucht. Geimpft wurden im ganzen 59 Fälle von Lues, die anscheinend frei von Tuberkulose waren.

	Positive	Fragliche	Negative
	Reaktion		
Primärstadium	1	2	7
Sekundärstadium	3	10	15
Tertiärstadium	5	—	12
Parasyphilis	—	2	2
Summa	9	14	26

Es ergibt sich also aus den Resultaten Gavinis, daß die Syphilitiker eine gewisse Tendenz zeigen, auf Tuberkulin zu reagieren, indem etwa die Hälfte aller Fälle positive Reaktionen aufwiesen, doch betont Gavini, daß die Kutanreaktionen mit Tuberkulin bei den Luetikern in der Mehrzahl der Fälle nur schwach ausgebildet waren und sich von den typischen Reaktionen bei tuberkulösen Prozessen deutlich unterschieden. Gavini kann deshalb der Ansicht Nicolas, Favres, Charlets und Augagneurs über die Unmöglichkeit, Tuberkulose und Syphilis durch die Tuberkulinreaktion von einander zu unterscheiden, nicht ganz beipflichten. Nach Gavini muß eine biologische Reaktion nach dem Kriterium der Intensität bewertet werden, ferner müsse der Tatsache Rechnung getragen werden, daß gerade Syphilitiker eine besondere Tendenz zur Tuberkulose besitzen und die tuberkulöse Infektion, wie ja

genügend bekannt ist, ohne sichtbare Symptome zu erzeugen, verlaufen kann. Deshalb hat nach Gavini die Tuberkulinreaktion auch bei der Syphilis spezifisch diagnostischen Wert, insofern sie mit normaler Intensität auftritt.

Ferner hat auch Burzi die Kutanreaktion nach v. Pirquet bei Luetikern und Nichtluetikern angestellt und bei 67·7% der untersuchten Syphilitiker und bei 75% der Nichtsyphiliker positive Reaktionen erzielt. Die Intradermoreaktion mit Tuberkulin gab in 71·6 % der luetischen und 66·6 % der nichtluetischen Patienten positive Resultate. Bei subkutaner Injektion von Tuberkulin in der Menge von $^1/_{10}$ *mg* reagierten 52% der Luetiker und 55 % der Nichtluetiker positiv. Burzi kommt zum Schlusse, daß dem Tuberkulin bei der Lues keine diagnostische Bedeutung zukommt.

Schließlich hat auch Oppenheim das Tuberkulin in der Form der perkutanen Einverleibung nach Moro bei Luetikern zu diagnostischen Zwecken versucht, jedoch völlig negative Resultate erzielt.

Aus den eben mitgeteilten Untersuchungsresultaten der verschiedenen Autoren geht wohl mit Sicherheit hervor, daß den Versuchen, mittels der gebräulichen Applikationsmethoden des Tuberkulins in die Haut eine brauchbare Kutanreaktion bei der Syphilis zu erzielen eine größere Bedeutung nicht beigemessen werden kann.

Von bedeutend größerer Wichtigkeit jedoch sind die Versuche jener Autoren, die bei ihren Versuchen über Kutanreaktion bei Syphilis die verschiedensten Extrakte und Filtrate aus syphilitischen Organen verwendeten in der Absicht, mittels der in der Impfflüssigkeit enthaltenen Erreger der Lues, der Spirochaeta pallida beziehungsweise deren Stoffwechselprodukten, spezifische Hautreaktionen bei syphilitisch kranken Individuen zu erzielen.

So berichtete im Jahre 1908 Tedeschi als erster über Kuti- und Ophthalmoreaktion bei sekundärer Lues. Als Impfflüssigkeit benützte Tedeschi ein Filtrat, das so hergestellt wurde, daß fein zerriebene Initialsklerosen, in welchen ein reichlicher Spirochaetengehalt konstatiert worden war, mit sterilem Wasser bei 60° extrahiert wurden und hierauf dieser



Extrakt durch ein Berkefeldfilter geschickt wurde, so daß das verwendete Filtrat frei von Spirochaeten und Bakterien war. Tedeschi erhielt bei Impfungen mit diesem Filtrat positive Resultate in Form von Kutan- beziehungsweise bei Einträufelung der Impfflüssigkeit in der Bindehautsack Konjunktivalreaktionen bei Luetikern, während bei Kaninchen und Affen der Impfstoff in den Konjunktivalsack gebracht, ohne Wirkung blieb.

Die Versuche Tedeschis verlieren jedoch sehr an Wert durch den Mangel von Kontrollimpfungen am Menschen.

Etwa ein Jahr später erschien aus der Neisserschen Klinik eine Mitteilung von Meirowsky über Kutanreaktionen bei Syphilis, der über sehr interessante Resultate berichtete. Meirowsky impfte mit einem Leberextrakt, der in folgender Weise hergestellt worden war. Es wurde foetale Leber zerkleinert und bei 40° eingetrocknet; das so erhaltene Pulver wurde mit Kochsalzlösung und Glyzerin verrieben, im Schüttelapparat gut durchgeschüttelt und durch ein Reichelfilter geschickt.

Bei 6 Patienten mit Syphilis trat eine ungemein starke Reaktion auf. Es entstanden sehr tiefe Infiltrate, welche 3 Wochen zur Abheilung brauchten und stark infiltrierte Narben zurückließen. Bei 14 Syphilitikern trat ein mittelstarkes Infiltrat auf, bei 10 Patienten entstand eine deutliche Quaddel ohne Infiltrat. Die Reaktion glich makroskopisch vollkommen der v. Pirquetschen Reaktion. Zieler hat eine etwa 4 Wochen alte Impfstelle, die eine oberflächliche Narbenbildung aufwies, histologisch untersucht. Es fand sich eine weit über den Impfstrich und nach der Tiefe reichende Infiltration, die zu einer teilweisen Zerstörung des Grundgewebes geführt hat und aus Rundzellen verschiedener Art, epitheloiden Zellen und Riesenzellen bestand. Weiter seitlich, tief in der Subkutis, fand sich eine mehr knötchenförmige Veränderung besonders im Verlauf der Venen. Die Knötchen zeigten im Zentrum epitheloide Zellen und Riesenzellen, gelegentlich vom Typus Langhans. Peripher begrenzte diese knötchenförmigen Infiltrate ein dichter Wall von Plasmazellen. Ganz in der Tiefe über der Faszie fand sich eine kleine Vene, die von einem in der Adventitia

entstandenen Knötchen durchwuchert war, welches Knötchen deutlich Langhanssche Riesenzellen enthaltend, den Verschluß der Vene bedingte.

Während die Kutanreaktion mit dem Filtrate aus syphilitischem Foetalleberextrakt in 96 % der Fälle von Syphilis positiv ausfiel, zeigten die Kontrollimpfungen mit 10 % Lezithin und taurocholsaurem Natrium keine Spur einer Reaktion und 116 Kontrollfälle, die mit Extrakt aus normaler Leber geimpft wurden, nur einmal Quaddel und zweimal leichte Reaktion. Hingegen gab der im Vakuum eingedampfte Normal-Leberextrakt deutliche Reaktion bei Syphilitikern und Lupösen. Meirowsky folgert daraus, daß die die Reaktion erzeugenden Stoffe auch in normalen Lebern vorhanden seien und bei der Lues nur in gesteigertem Masse sich fänden. Zur Stütze dieser Annahme führt Meirowsky weiter an, daß nicht alle spirochaetenhaltigen Lebern wirksame Extrakte geben, die den positiven Ausfall der Kutanreaktion bewirkenden Stoffe also nicht spezifischer Natur sind, sondern daß normaler Weise in der Leber sich befindende Stoffe die Reaktion bedingen. Gegenüber der Wassermannschen Reaktion kommt nach den Versuchen Meirowskys dieser Kutanreaktion keine diagnostische Bedeutung zu.

Der Versuch einer Ophthalmoreaktion bei Syphilis gelang Meirowsky insofern, als bei Luetikern nach Einträuflung des wirksamen Extraktes in den Konjunktivalsack eine sammtartige Schwellung der Bindehaut auftrat, welche etwa nach 36 Stunden den Höhepunkt ihrer Ausbildung erreichte.

Schließlich berichtet Meirowsky über folgende interessante Beobachtung. Ein Lupuskranker mit positiver Foetalleber-Extrakt-Reaktion zeigte etwa 8 Wochen später anläßlich einer subkutanen Injektion von Tuberkulinum vetus deutliche Herdreaktion auch an der mit dem Leberextrakte erzielten Impfstelle. Meirowsky erklärt dieses Phänomen in der Weise, daß ein tuberkulös-allergisches Gewebe auch auf Imprägnation der Haut mit toxischem Eiweiß mit der Bildung spezifischen, tuberkulösen Gewebes antworten kann.

Gegenüber den eben angeführten, doch in gewissem Maße positiven Resultaten Meirowskys berichtete Ciuffo über



völlig negative Versuche, indem sowohl Syphilitiker als auch Gesunde mit dem Extrakte nicht charakteristische Reaktionen gaben. Die Extraktbereitung war eine ähnliche wie bei Meirowsky. Organe herodosyphilitischer Foeten wurden zerkleinert, gekocht und schließlich eingedickt, hierauf mit Glyzerin versetzt und filtriert. Auch spirochaetenhaltige Plazenten wurden zur Extraktbereitung verwendet. Zu den Kontrollversuchen benützte Ciuffo Lezithin.

Im Jahre 1910 berichteten Nicolas, Favre, Gautier und Charlet über Intradermo- und Kutireaktionen bei Syphilitikern mit einem Extrakt, dem sie den Namen „Syphilin" gegeben hatten. Die Impfflüssikeit war ein konzentrierter Glyzerinextrakt aus der Leber syphilitischer Foeten, welche nach Levaditi zahlreiche Spirochaeten enthielt. Der Extrakt wurde durch Erwärmen auf 115° sterilisiert und auf diese Weise unschädlich gemacht. Zur Untersuchung gelangten im ganzen 41 Fälle von Lues und 12 Nichtluetiker (Psoriasis, Lupus vulgaris, Epitheliom etc.).

Die Kutireaktion gab fast völlig negative Resultate. Hingegen erhielten die Autoren mittels der Intradermoreaktion (das Syphilin wurde zu diesem Zwecke zu gleichen Teilen mit physiologischer Kochsalzlösung 7 : 1000 verdünnt) positive Reaktionen. Sie unterschieden starke Reaktionen (Rötung, Infiltrat und Knotenbildung) und schwache Reaktionen (Rötung und schwaches Infiltrat). Von den positiven Reaktionen wurden die urtikariell-erythematösen Hautveränderungen, die sofort sowohl bei Luetikern als auch Nichtluetikern auftraten und nach etwa 5 Stunden verschwanden, streng unterschieden, und nur diejenigen als positive Reaktionen aufgefaßt, welche erst nach 8—48 Stunden auftraten.

Die Resultate mit dem Syphilin bei Lues waren folgende:

Intradermoreaktionen.

20 Fälle stark positiv (Rötung, Infiltrat, Knotenbildung).
8 Fälle schwach positiv (Rötung, geringes Infiltrat).
5 Fälle fraglich.
8 Fälle negativ.

Kontrollfälle.

11 Fälle negativ.
1 Fall schwache Reaktion.

Bemerkenswert fanden die Autoren die Konstanz und Intensität der Reaktion bei tertiärer und quaternärer Lues.

Diese recht günstigen Resultate Nicolas', Favres, Gautiers und Charlets konnten aber in der Folge von verschiedenen Nachprüfern nicht bestätigt werden.

So haben Bertin und Bruyant Kutan- und Intradermoreaktionen bei Syphilitikern mit verschiedenen Extrakten, unter anderem auch mit solchen nach der Methode der obgenannten Autoren hergestellten, vorgenommen.

I. Extrakt. Eine heredosyphilitische Leber wurde bei niedriger Temperatur in physiologischer Kochsalzlösung durch 48 Stunden mazeriert und in dem Verhältnisse 1 : 5 und 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt zu den Impfungen verwendet.

II. Extrakt. Der gleiche Extrakt, jedoch in stärkerer Konzentration 1 : 2.

III. Extrakt. Frische Leber wurde zerrieben und $^1/_3$ Glyzerin hinzugesetzt.

IV. Mazerierte, frische Leber wurde durch 48 Stunden bei niedriger Temperatur in einer Mischung gleicher Teile von Glyzerin und physiologischer Kochsalzlösung im Thermostaten bei 50° bis zu $^1/_{10}$ und $^1/_5$ des ursprünglichen Volumens eingedickt.

Es wurden 41 Kutireaktionen und 36 Intradermoreaktionen angestellt.

I. Kutireaktionen.

	+	—	?
A. 32 Kutireaktionen mit Extrakt (3)	1 Lc 2 Lg	28	0
B. 14 Reaktionen (5 tief, 9 oberflächlich)	0	14	0
C. 4 Kutireaktionen mit Extrakt (8)	0	4	0

II. Intradermoreaktionen.

	+	—	?
A. 6 Versuche	0	6	0
B. 17 „	2	14	1
C. 13 „	0	12	1

Es wurden also 77 Versuche (41 Kutireaktionen und 36 Intradermoreaktionen) mit verschiedenen Extrakten angestellt. Nach Bertin und Bruyant konnten die von ihnen erzielten ungünstigen Resultate nicht an die Möglichkeit einer



brauchbaren diagnostischen Methode denken lassen. Zu den gleichen Ergebnissen ist auch Bruck gelangt, der auf der Klinik Neisser die Methode von Nicolas, Favre und Gautier nachgeprüft hat und vollständig negative Resultate zu verzeichnen hatte.

Hingegen hat Fontana über günstige Resultate berichtet, die er mit seinem „Syphilin" bei Luetikern mit der Intradermoreaktion erhielt.

Die Herstellungsweise des Extraktes war folgende: Spirochaetenhaltige Schleimhautpapeln wurden zerkleinert, in sterilem Mörser zerrieben und mit dem 5fachen Gewicht neutralen Glyzerins verdünnt. Die Aufschwemmung blieb 10 Tage an einem kühlen Ort im Dunkeln zwecks weiterer Mazeration, hierauf wurde durch Leinwandfilter filtriert und das Filtrat in Ampullen abgefüllt. Die gefüllten Ampullen wurden drei Tage hindurch täglich 1 Stunde lang auf 56° erhitzt und vor der Benützung 2 Monate an einem kühlen Orte aufbewahrt.

Zur Untersuchung gelangten 51 Luetiker und 16 Kontrollfälle.

Stadium	Zahl der Fälle	Positive Reaktion	Negative Reaktion
Lues I.	5	3	2
Lues II.	33	15 (45%)	18
Lues III.	3	3	0
Lues lat.	10	6	4
Kontrollen	16	2	14

Es reagierten demnach 53 Perzent sämtlicher Luetiker und 12·5 Perzent der Kontrollfälle positiv. Die Wassermannsche Reaktion zeigte sich auffallend überlegen. 85 Perzent der untersuchten Luesfälle gaben positive Wassermannsche Reaktion gegenüber 53 Perzent positiver Kutanreaktionen.

Fontana verwendete auch zur Intradermoreaktion den Glyzerinextrakt aus Meerschweinchenherz (von Landsteiner, Müller und Pölzl) nach der Methode des Syphilins. Es reagierten 3 Luetiker positiv, von Normalen waren 2 Fälle positiv.



Im großen und ganzen hat also Fontana mit seinem „Syphilin" ziemlich befriedigende Resultate erhalten.

In letzter Zeit hat Nakano über ausgedehnte Versuche einer Kutireaktion mit Organextrakten berichtet. Der Extrakt wurde so hergestellt, daß frische Leber eines heredosyphilitischen Fötus zerkleinert und im Achatmörser fein zerrieben wurde. Hierauf wurde Kochsalzlösung (0·5 Perzent) im Verhältnisse 1:2 zugesetzt und durch ein Berkefeldfilter filtriert. Das Filtrat erwies sich, nach allen Methoden untersucht, frei von Spirochaeten. Als Kontrollextrakt dienten verschiedene Lebern von normalen Föten. Nakano unterscheidet 3 Grade der Reaktion. 1. Starke Reaktion mit über 2·5 *cm* Flächendurchmesser. 2. mittelstarke Reaktion mit 2·5—1·5 *cm* Flächendurchmesser. 3. schwache Reaktion, Flächendurchmesser unter 1·5 *cm*.

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	Starke Reakt.	Mittelstarke Reakt.	Schw. Reakt.	Negat. Reakt.
Gonorrhoe	17	0	2	0	15
Ulcus molle	13	0	0	0	15
Ekzem	13	0	0	0	13
Gesunde	15	0	0	0	13
Lues I.	10	0	6	0	4
Lues II.	25	10	10	3	2
Lues III.	3	3	0	0	0
Lues congen.	3	3	0	0	0
Lues lat. II.	25	13	9	2	1
Luesverdacht?	7	0	3	4	0

Es reagierten demnach alle Stadien der Lues, im ganzen von 73 untersuchten Fällen 78 Perzent positiv. Von 58 Kontrollfällen gaben nur 2 Fälle von Gonorrhoe positive (mittelstarke) Reaktion. Die Wassermannsche Reaktion zeigte sich der Kutanreaktion mit Luesleberextrakt überlegen.

Auch Baermann und Heinemann haben vergleichende Untersuchungen über Kutanreaktionen mit Organextrakten bei Syphilis und Framboesie angestellt. Der Extrakt, mit welchem die Autoren impften, war ein eingeengter wässeriger Extrakt aus der Leber einer luetischen Frühgeburt. Sie erhielten bei manifesten Spätluetikern und Spätframboetikern in 20—30 Perzent, bei Frühlues mit Erscheinungen in 10—15 Perzent



der Fälle deutliche Reaktionen. Diese bestanden in leichtentzündlicher Rötung und Schwellung, leichter Papelbildung, welche innerhalb 24—48 Stunden auftrat und nach 48—72 Stunden verschwunden war. Die Reaktionen waren sehr zart, jedoch deutlicher als auf der Kontrollseite.

Ein quantitaver oder qualitiver Unterschied bei dieser Kutanreaktion zwischen Lues und Framboesie war nicht konstatierbar. Es scheint sich also hier um eine Gruppenreaktion zweier ätiologisch und klinisch miteinander verwandter Infektionskrankheiten zu handeln.

Schlaffe, kachektische Haut gibt, nach den Erfahrungen Baermanns und Heinemanns ganz undeutliche oder überhaupt keine Reaktion. „Es kommt aus Mangel an Hautgefäßen zu keinen oder nur minimal sichtbaren Enzündungserscheinungen." Auf diese mangelnde Reaktionsfähigkeit der Haut haben schon Kraus, Löwenstein und Volk bei der Tuberkulin- und Diphtherietoxinreaktion aufmerksam gemacht.

Die im vorhergehenden mitgeteilten Versuche. der betreffenden Autoren zeigen, daß die verschiedenen Methoden der Kutanreaktionen mit Organextrakten und Filtraten zu ganz bemerkenswerten Resultaten geführt haben, wenngleich auch wieder einige Versucher völlig negative Erfolge in dieser Richtung zu verzeichnen hatten, wie Bertin und Le Bruyant, Bruck und Nobl, welch letzterer fand, daß mit alkoholischen und wässerigen Extrakten vorgenommenen Reaktionsversuchen gegenüber das Integument des Syphilitikers sich in allen Phasen refraktär verhielt. Auch Müller und Oppenheim haben bei 20 Fällen die Kutanreaktion mit fast zur Trockene eindampften Extrakten normaler Organe angestellt und bis auf einen Fall negative Resultate erzielt.

Wie schon anfangs erwähnt, haben einige Autoren es versucht, mittels anorganischer und organisch-chemischer Reagenzien Kutanimpfungen bei Syphilitikern anzustellen.

So hat Oppenheim mit Queksilberpräparaten Impfungen an Luetikern und Normalen vorgenommen und bei beiden Gruppen negative Resultate erhalten. Derselbe Autor versuchte



ferner nach der Methode von v. Pirquet, Kutireaktionen mit Lezithin (Agfalezithin, Ovolezithin, Lezithinol) anscheinend auf Grund der Beobachtungen von Porges und Meier zu erzielen, doch verliefen diese Impfungen gleichfalls resultatlos. Bei subkutaner Einverleibung des Lezithins enstand sowohl bei Luetikern, wie bei Normalen ein mannshandflächengroßes Erythem, das nach 24 Stunden gewöhnlich geschwunden war, ein Phänomen, das Kren bei subkutaner Injektion von Pyozyanase, R. Müller bei subkutaner Injektion einer Aufschwemmung eines Extraktes des Bacill. fluoresc. liquefac. beobachtet haben.

Fontana hat steriles Eilezithin-Phosphoplasmin bei 18 Luetikern und 18 Normalen injiziert und sowohl bei Lues wie bei den Kontrollfällen je 3 positive Resultate bekommen. Meirowsky und Ciuffo erhielten bei ihren Intradermoinjektionen mit Lezithin als Kontrollimpfmaterial stets negative Resultate.

Ebenfalls durch die Porges-Meiersche Serumreaktion auf Lues angeregt, haben Loeper, Desbouis und Duroeux Versuche angestellt, ob nicht glychokolsaures Natrium bei intradermaler Injektion Reaktion oder charakteristische Infiltrate gäbe.

Zu diesem Zwecke wurden 1—2 Tropfen einer Lösung von glychokolsaurem Natrium (1·20—1·50) in die Haut mittels der gewöhnlichen Methode der Intradermoreaktion einverleibt. Die frische Lösung muß zu diesem Zwecke in luftdichtverschlossenen Ampullen gegen Licht und Luft geschützt aufbewahrt werden. Bei Gesunden und Nichtluetikern war die Reaktion in 85 Perzent der Fälle negativ.

Von 81 Fällen von Lues reagierten 80 positiv.

Stadium	Zahl der Fälle	Positive Reaktion	Negative Reaktion
Lues I	10	10	0
Lues II	56	56	0
Lues III	15	14	1
Kontrollen	9	1	8

Die Reaktion war also in allen Stadien der Lues konstant und stellte sich dar als linsengroßes Erythem, als ein Knötchen von Linsengröße, oder als eine kleine Ulzeration. Zwischen Wassermannscher Reaktion und Intradermoreaktion bestand Übereinstimmung. Von 9 Kontrollfällen (Tuberkulose, Paralysis progr., Leukoplasie) reagierte 1 Fall positiv.

Fontana hat diese Befunde an einer Anzahl von Fällen nachgeprüft, erhielt jedoch bedeutend ungünstigere Resultate. Von 29 Luetikern zeigten 40 Perzent positive Reaktion. Die Wassermannsche Reaktion war in 81 Perzent der Fälle, die Loeper-Desbouis-Duroeuxsche Reaktion nur in 27 Perzent der Fälle übereinstimmend.

Meirowsky, der zu seinen Kontrollimpfungen auch taurocholsaures Natrium verwendete, erhielt damit stets negative Resultate.

Der Vollständigkeit halber soll noch eines Versuches erwähnt werden, den Schoenberg und Burchill unternommen haben, um bei Luetikern verwendbare Kutireaktionen nach Art der v. Pirquetschen Reaktion zu erzielen. Die Autoren scheinen von recht eigentümlichen Vorstellungen ausgegangen zu sein, indem sie das Antigen, wie es Noguchi zur Komplementbindungsreaktion benützt, mit Salvarsan zusammen als Impfflüssigkeit verwendeten, das letztere, um das Antigen „zu sterilisieren". Sie erhielten bei 8 Kranken stets negative Resultate. La pratique n'en est donc pas plus encourageante que la théorie. (Worte des betreffenden Referenten.)

Gegenüber diesen mehr oder minder mißlungenen Versuchen einer brauchbaren Methode der Kutanreaktion bei Syphilis gelang es als erstem Noguchi aus seinen Spirochaeta-pallida-Reinkulturen einen Impfstoff darzustellen, dem er den Namen Luetin gab und mit welchem er ausgezeichnete Erfolge bei Syphilitikern in Form der Intradermoreaktion erzielte.

Wohl war es schon im Jahre 1909 Schereschewsky gelungen, die Spirochaeta pallida auf starrem Pferdeserum zu züchten und es wurden von ihm mit verschiedenen Kulturfiltraten und Extrakten Kutireaktionen bei Syphilis nach der



Methode der v. Pirquetschen Hautreaktion auf Tuberkulose bei 50 syphilitisch kranken Patienten vorgenommen, doch waren die Resultate nach Schereschewskys eigener Mitteilung nicht eindeutig.

Noguchi stellte das Luetin in folgender Weise dar. Spirochaetae pallidae wurden 5, 12, 24 bis 50 Tage lang bei 37° unter anaeroben Bedingungen fortgezüchtet. Eine Serie wurde in Aszitesflüssigkeit, der ein Stückchen sterile Plazenta zugefügt wurde, kultiviert, die zweite Serie wurde auf Aszitesagar, dem ebenfalls ein Stückchen Plazenta beigemengt war, weitergezüchtet. Vom Aszitesagar wurde dann die untere Hälfte, die unzählige Spirochaeten enthielt, abgeschnitten, das Gewebsstückchen entfernt und das Ganze im sterilen Mörser verrieben und solange mit der Aszitesflüssigkeit verdünnt, bis eine leichtflüssige Konsistenz erreicht war. Hierauf wurde die Suspension bei 60° erhitzt und ½% Karbol zugesetzt. Kulturen dieser Suspension blieben steril. Kaninchen konnten damit nicht infiziert werden. Als Kontrollflüssigkeit diente unbeimpfter Nährboden. Sämtliche intravenös mit Luetin vorbehandelten Kaninchen reagierten auf intrakutan angewendetes Luetin mit abgegrenzter Entzündung, die manchmal in Eiterung überging. Von den Kontrolltieren zeigte keines irgendwelche Reaktion. Die Technik ist die gewöhnliche Methode der Intradermoreaktion. Die injizierte Flüssigkeitsmenge beträgt nach Noguchi 0·07 und zwar 0·035 Luetin und 0·035 physiologische Kochsalzlösung. Noguchi unterscheidet beim Menschen folgende Arten der Reaktion.

I. Erhabene 5—10 *mm* breite, rötliche Papel, welche innerhalb 24—48 Stunden auftritt. 3—4 Tage lang nimmt dieselbe an Größe und Induration zu. Hierauf bildet sie sich zurück. Diese Art der Reaktion findet sich besonders bei sekundärer Lues und bleibt längere Zeit bestehen, wenn der Patient unter Quecksilberwirkung steht.

II. Die pustulöse Form der Reaktion. Diese gleicht bis zum 4. Tag der papulösen Form. Dann wird ihre Oberfläche ödematös, erweicht zentral, nach weiteren 24 Stunden wird aus der Papel eine Blase, deren Inhalt eitrig wird. Der Rand der geplatzten Pustel bleibt induriert. Der Grund bedeckt sich



mit einer Kruste, welche nach einigen Tagen abfällt. Gewöhnlich bleibt keine Narbe zurück. Diese Reaktion findet sich bei tertiärer und spätkongenitaler Syphilis.

III. Die torpide Form. Die Papel ist nach 3—4 Tagen bis auf einen kaum sichtbaren Punkt verschwunden. Nach 10 Tagen oder später entsteht eine kleine Pustel mit derselben Entwicklung wie bei der pustulösen Form der Reaktion. Noguchi hat diese seltene Form der Reaktion bei einem Fall von primärer, einem Fall von kongenitaler Syphilis und 2 Fällen von sekundärer Lues beobachtet, welche alle intensiv mit Quecksilber behandelt wurden. Bei nicht syphilitisch infizierten Individuen tritt 24 Stunden nach der Injektion von Luetin oder der Kontrollflüssigkeit ein schmaler Erythemhof an und um die Injektionsstelle auf, ohne irgendwelche Schmerzen oder Jucken. Nach 48 Stunden ist die Reaktion verschwunden, ohne eine Induration zu hinterlassen. Manchmal entsteht eine kleine Papel, die gleichfalls ohne Induration sich zurückbildet.

Die Resultate, die Noguchi am Menschen erhielt, waren folgende. Im ganzen wurden 146 Nichtluetiker und 252 Luetiker geimpft. Unter den Kontrollfällen befanden sich Tuberkulose, Malaria, Typhus, Lepra, Karzinom etc. Diese Kontrollfälle zeigten leicht traumatische Reaktionen gleich den mit der Kontrollflüssigkeit erzeugten. Nach 48, selten nach 72 Stunden waren diese völlig verschwuuden.

	Stadium	Zahl der Fälle	Positive Reaktion	Negat. Reakt.
1.	Lues I	9	1 (beh.)	8
	Lues II (unbeh.) . .	12	2	10
2.	Lues II (beh.)	37	(4 mit Hg, 22 mit Salvarsan = 26)	11
3.	Lues III (unbeh.) . . .	27	27	0
	Lues III (beh.)	32	19 von 20 mit Hg	1
			11 von 12 mit 606	1
	Lues lat.	30	24	9
3.	Lues hered. tarda . . .	23	22	1
	Lues cerebrosp.	10	5	5
	Metalues	72	45	27

1. Primäre Lues zeigt meist keinen allergischen Zustand.

2. Großer Einfluß der intensiven Behandlung.

3. Fälle mit meist schwacher oder negativer Wassermannscher Reaktion.

Noguchi ist der Ansicht, daß die absolute Abwesenheit aller klinischen Symptome der Wassermannschen und der Luetinreaktion die völlige Ausmerzung der Syphilis aus dem Organismus anzeige. Negative Wassermannsche und Luetinreaktion sind prognostisch günstig, negative Serumreaktion und positive Luetinreaktion prognostisch ungünstig.

Die Luetinreaktion ist der Wassermannschen Reaktion in den Spätstadien der Syphilis überlegen, da erstere in diesen Stadien besonders bei vorausgegangener Behandlung weniger verläßlich ist.

Ziegel, der bald nach der ersten Mitteilung Noguchis über dessen Luetinreaktion berichtete, bestätigt völlig die Angaben Noguchis besonders in Bezug auf die Spezifizität, sämtliche Kontrollfälle (Pneumonie, Typhus, Malaria, Karzinom, Ekzem, Psoriasis) reagierten stets negativ. Ziegel betont besonders den Wert einer auch negativen Luetinreaktion, indem diese mit der von Pirquetschen Reaktion verglichen, sowohl bei Erwachsenen wie bei Kindern, die klinisch und serologisch nicht syphilitisch sind, konstant negativ ausfällt, während die v. Pirquetsche Reaktion bei mehr als 50 Perzent der anscheinend nicht auf Tuberkulose verdächtigen, erwachsenen Individuen positive Reaktionen gibt.

Nobl und Fluss haben 100 Syphilitiker mit Luetin geimpft.

Reaktionen mit Luetin.

Stadium	Zahl der Fälle	Deutliche Reaktion	Schwache Reaktion	Negative Reaktion
Lues I	7	2	1	4
Lues II	62	21	15	26
Lues III	4	1	3	.
Lues lat.	16	9	3	4
Lues hered.	3	1	1	1
Metalues	2	2	—	—
Kontrollen[1])	9 (2)	3	3 (2)	(3)

[1]) Nur bei 2 Fällen mit Blenorrhoe und schwachpositiver Reaktion war Lues mit Sicherheit ausgeschlossen.



Reaktionen mit Kontrollflüssigkeit.

Stadium	Zahl der Fälle	Deutliche Reaktion	Schwache Reaktion	Keine Reaktion
Lues I	7	2	1	4
Lues II	62	21	26	26
Lues III	1	1	—	—
Lues lat.	16	9	3	4
Metalues	2	2	—	—
Lues hered.	3	1	1	1
Kontrollen	9	3	3	3

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß die Kontrollflüssigkeit nicht reaktionslos vertragen wird. Nobl und Fluß betonen, daß infolgedessen vor 8 Tagen keine verläßlichen Anhaltspunkte für den positiven Ausfall der Reaktion vorhanden sind, da bis zu dieser Zeit Luetin- und Kontrollpapeln sich parallel entwickeln, anderseits manchmal erst zu dieser Zeit die Luetinpapel auftritt. Schwache Reaktionen sind überhaupt schwer zu beurteilen.

Die von Noguchi angegebene Tatsache einer gehäuften papulösen Reaktion bei der erscheinungsfreien Lues mit gründlicher Quecksilberbehandlung und das Prävalieren der papulopustulösen Form in der durch Salvarsan beeinflußten II. Inkubation (Sekundärlatenz) konnten Nobl und Fluß nicht deutlich beobachten. Die Luetinreaktion ist nach den Untersuchern von der Globulinfraktion unabhängig, deshalb besteht auch kein Zusammenhang zwischen ersterer und der Wassermannschen Reaktion.

Kämmerer berichtet über 65 Luesfälle und 43 Kontrollen, welche er mit Luetin geimpft hat.

Stadium	Zahl der Fälle	posit. R.	negat. R.
Lues I	2	0	2
Lues II	16	3	13
Lues III	31	11	20
Lues cerebrosp.	5	3	2
Lues hered.	4	2	2
Metalues	7	2	5
Kontrollen	43	1	42

Bei dem Kontrollfall mit positiver Reaktion war Lues nicht auszuschließen.

Die Reaktion wurde als positiv angesehen, wenn zwischen dem 3. und 6. Tage eine über 1 *cm* breite Rötung, ein entzündliches Infiltrat und ein über 1 *cm* breiter hellroter Hof auftrat.

Die Restitutionstendenz bei der unspezifischen akutentzündlichen Reizung ist sehr groß. Bei der Lues gehen die Reaktionserscheinungen viel langsamer zurück. Dieser Umstand erleichtert auch die Deutung der Reaktion, jedenfalls muß man die Beobachtung der Reaktion mindestens 14 Tage lang fortsetzen.

Kämmerer erhielt weniger positive Resultate als Noguchi und führt diesen Umstand auf ein eventuelles Verderben des Luetins in den Ampullen zurück. Die Reaktion ist für Lues spezifisch. Der Autor fand manchmal bei sehr stark positiver Luetinreaktion lebhafte Rötung auf der Kontrollseite und deutet dieses Phänomen in der Weise, daß mechanische Reizung der Haut überhaupt bei gleichzeitigen allergischen Prozessen leicht auch zu allergischen Manifestationen an den gereizten Stellen führt. Gewisse Exantheme bei akuten Infektionskrankheiten sind wahrscheinlich auch als anaphylaktische Phänomene aufzufassen. Auftreten von Variolapusteln an iritierten Hautstellen (z. B. dort, wo Kragen oder Gürtel scheuern). Eine Virgo mit negativer Luetinreaktion zeigte nach 8 Tagen anläßlich einer positiven v. Pirquetschen Tuberkulinreaktion ein deutliches Aufflammen der Luetinreaktion. v. Pirquet und Wolff-Eisner, welch letzterer die Ausbildung fixer spezifischer Rezeptoren am Ort der Erstapplikation für möglich hält, haben ähnliches beschrieben. Auch Sorgo hat das Aufflammen von Diphtherietoxin-Reaktionen nach Einverleibung von Tuberkulin beobachtet.

Gradwohl hat bei 42 Fällen die Luetinprobe angestellt. Er fand dieselbe bei primärer Lues stets negativ, oft negativ bei sekundärer noch nicht behandelter und ebenso in einzelnen Fällen von latenter Lues und Parasyphilis. Die Luetinreaktion war vorhanden in allen Fällen von behandelter Syphilis II und bei Lues gummosa, besonders nach vorausgegangener Salvarsanbehandlung. Zwischen Wassermannscher und Luetinreaktion



besteht kein Zusammenhang, oft ist die Luetinprobe positiv und die Wassermannsche Reaktion negativ und umgekehrt.

Stadium	Zahl der Fälle	posit. R.	negat. R.
Lues I	3	0	3
Lues II (unbehandelt)	3	0	3
Lues II (behandelt)	3	3	0
Lues III (unbehandelt)	8	7	1
Lues latens früh	1	0	1
Lues latens spät	7	3	4
Lues hered.	4	3	1
Metalues	2	0	2
Kontrollfälle	13	0	13

Cohen hat die Luetinreaktion bei Augenfällen angestellt. Bei 46 von 60 Fällen, d. i. bei 76·6 Perzent der Fälle entsprach die Luetinprobe entweder den klinischen Erscheinungen und der Wassermannschen Reaktion oder wenigstens einer der beiden, bei 23·3 Perzent fand sich eine Abweichung von der klinischen Diagnose und der Serumreaktion. Nach Cohen spricht positive Luetinreaktion mit großer Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Syphilis.

Auch Löwenstein hat an 20 Fällen von Augenkrankheiten die Luetinreaktion nachgeprüft. Er beobachtete ziemlich oft auch an der Kontrollstelle Reaktion in Form von Papel- und Pustelbildung. Bei einem Kontrollfalle trat an der Luetinimpfstelle Papel, auf der Kontrollseite Pustel auf. Die Luetinreaktion war oft bei Fällen mit negativer W.-R. positiv, so daß die Luetinprobe eine brauchbare Ergänzung der Wassermannschen Reaktion darstellt, doch müßte zur leichteren Beurteilung der positiven Reaktionen die Kontrollflüssigkeit reaktionsloser vertragen werden.

Howard Fox hat 100 Fälle von Lues mit Luetin geimpft. 53% von Lues II und 51% von Lues III reagierten positiv.

Stadium	Zahl der Fälle	posit. R.	negat. R.
Lues II	14	6	8
Lg mit L. lat.	33	17	16
Lg mit Hg behandelt	5	1	4
Lg mit Salv. behandelt	11	3	8

Bei 10 Fällen war ein Unterschied in der Intensität der Luetin und der Kontrollreaktion nicht festzustellen, eine Tatsache, die auch Pusey bei seinen Fällen beobachtet hat.

Winfeld fand die Luetinreaktion bei 23 Fällen besonders bei Nervenkrankheiten. Er betont, daß die Luetinreaktion im tertiären Stadium der Wassermannschen Reaktion überlegen ist.

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	posit. R.	negat. R.
Lues nerv.	14	10	4
spast. Paraplegie	3	3	0
Lues heredit.	6	4	2

Orleman-Robinson kam bei seinen Versuchen mit der Luetinreaktion, die an 63 Luetikern und 108 Kontrollfällen (verschiedenen Hautkrankheiten) angestellt wurden, zu folgenden Resultaten. Die Luetinreaktion fehlt demnach vollständig bei unbehandelter Lues I und II, bei behandelter Lues I und II kann sie positiv sein. In allen Fällen von Lues III, Lues latens und Lues heredit. ist sie vorhanden. Die Wassermannsche Reaktion ist in den ersten beiden Stadien konstanter als die Luetinreaktion. Bei der Lues III und Lues heredit. ist das umgekehrte der Fall.

Pollitzer fand gleichfalls die Luetinreaktion im II. Stadium der Syphilis gegenüber der Wassermannschen Reaktion relativ häufig negativ, hingegen bei Lues gumm. in 50% der Fälle positiv. Unangenehm ist das Auftreten von schwachen Luetinreaktionen bei Nichtluetikern.

Gegenüber den übereinstimmenden Angaben der meisten Autoren über das seltene Vorkommen der Luetinreaktion in den Frühstadien der Syphilis fand Bellantoni die Luetinprobe in allen Fällen von aktiver Syphilis positiv.

Boas und Ditlevsen haben mit zwei verschiedenen Luetinflüssigkeiten Kutanreaktionen bei Syphilitikern und Nichtsyphilitikern angestellt.



Luetin I (älteres Präparat).

Stadium	Zahl der Fälle	posit. R.	negat. R.
Lues I	6	3	3
Lues II	51	19	32
Lues III	10	10	0
Lues lat.	10	5	5
Lues hered. flor.	2	2	0
Lues hered. lat.	2	0	2
Dement. paral.	18	1	17
Kontrollen	60	5	55

Luetin II (frischeres Präparat).

Stadium	Zahl der Fälle	posit. R.	negat. R.
Lues I	8	4	4
Lues II	51	28	23
Lues III	10	10	0
Lues lat.	5	2	3
Lues hered. flor.	1	1	0
Lues hered. lat.	1	0	1
Dement. paral.	10	1	9
Kontrollen	64	10	54

Mit Luetin I gaben 4 Fälle von Gonorrhoe und 1 Fall von Arthritis gonorrh. mit Erythema nodosum positive Luetinreaktion. Mit Luetin II reagierten 9 Gonorrhoen und 1 Gesunder, alle nach papulösem Typus. Sämtliche Fälle zeigten negative Wassermannsche und Hermann-Perutzsche Reaktion. Boas und Ditlevsen halten den papulösen Typus der Luetinreaktion nicht verwendbar für die Diagnose Lues.

Bei tertiärer und hereditärer Lues ist die Luetinprobe von hervorragender Bedeutung.

Die Kontrollstiche zeigten nach den Untersuchungen von Boas und Ditlevsen in einzelnen Fällen von sekundärer Lues und besonders bei tertiärer Lues Hautreaktionen. Daß das Luetin stärkere Reaktionen gibt, erklären die beiden Autoren durch den Reiz der im Luetin enthaltenen toten Spirochaeten. Auch bei Nichtsyphilitikern findet man manchmal starke Reaktionsfähigkeit gegen traumatische Eingriffe. Boas und

Ditlevsen bekamen bei Luetikern ohne Gonorrhoe mit Gonokokken- oder Kolibazillenemulsion nach kutaner Impfung Hautreaktion in Form deutlicher Pustelbildung. Nach den Autoren handelt es sich demnach bei der Luetinreaktion nicht um eine spezifische Allergie der Haut, sondern um eine Umstimmung, die konstant bei tertiärer Lues, weniger ausgesprochen bei sekundärer Lues und nur gelegentlich bei Nichtluetikern vorhanden ist.

Baermann und Heinemann kamen bei der Nachprüfung des Luetin von Noguchi zu folgenden Resultaten.

Sie fanden gegenüber Noguchi in der Frühperiode weit mehr positive Reaktionen und erklären sich diese Tatsache mit der modifizierten, mitigierten Form der Lues auf Java, die im vorhinein zur Bildung von vereinzelten lokalen Prozessen neigt.

Stadium	Zahl der Fälle	posit. R.	negat. R.
Lues I (1—15 Tage alt)	5	0	5
Lues I (über 15 Tage alt)	17	14	3
Lues II	19	3	16
Lues II lokal	14	11	1
beh. Lues manif.	7	7	0
Lues lat. unbehandelt	4	1	3
Lues lat. behandelt, unbehandelt	4	4	0
Tert. Lues manif. behandelt	11	10	1
Tert. Lues manif.	2	1	1
Lues cerebrospin.	4	4	0
Lues heredit.	1	0	1

Nach den Erfahrungen von Baermann und Heinemann ließ die Luetinreaktion keine Differentialdiagnose zwischen Syphilis und Framboesie zu.

Im Gegensatz zu Noguchi haben ferner die beiden Autoren schon in den ersten 24—48 Stunden Reaktionen beobachtet.

Revakzination mit Luetin bei negativer Wassermannscher Reaktion hatte auf letztere keinen Einfluß. In einem Falle mit negativer Wassermannscher und Luetinreaktion ergaben die ersten Vakzinationen keine Reaktion, bei der 4.—6. Impfung nahm die Luetinreaktion deutlich zu und die



Autoren erklären diese Erscheinung mit einer durch die zahlreichen Vakzinationen allmählich beginnenden Mobilisierung der die Reaktion auslösenden Körper.

Nach Geber, der 160 Fälle mit Luetin geimpft hat, ist die Luetinprobe bei Spätsyphilis von spezifischem Charakter, indem sie auch oft positiv ist, wenn die Wassermannsche Reaktion negativ ist.

Benedek berichtet über 95 Fälle, meistens Nerven- und Geisteskrankheiten, die er auf die Luetinreaktion untersucht hat.

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	+++	++	+	—
Dementia paralyt.	81	28	23	14	16
Dementia praecox	10	—	—	1	9
Lues lat.	1	—	—	1	—

Benedek unterscheidet drei Stärken der Reaktion. Stark: dunkelrote, gut prominierende Papel mit einem Durchmesser von über 4—5 *mm*, mit lebhaftrotem Hofe oder ödematöser, zirkumskripter Papel mit verwaschenen Grenzen und Pustelbildung. Mittelstark: blaßrote, livide Papel 4—5 *mm* im *d* überschreitend, oder seichte, flache Papel mit 6—8 *mm d* und 2—3 *mm* breiten Hof, oder starke Hofreaktion, Hof lebhaft rot mit 8—10 *mm d*. Schwach: flache, meist nur fühlbare Papel, 5—8 *mm* im *d*, ohne Hof, oder blasser, eventuell livider Hof, 6—8 *mm* breit, ohne Papel.

Benedek hat auch die von Noguchi beschriebene, „torpide" Reaktion beobachtet. Im allgemeinen hält er mit Noguchi den 6. Tag für ausschlaggebend bei der Beurteilung der positiven Reaktion. In einem Falle von Paralysis progr. trat am 10. Tage nach einer paralytischen Hyperthermie ein Aufflammen der Reaktion, ähnlich der „Sekundärerscheinung" bei der v. Pirquetschen Reaktion auf.

Nach Benedek reagierten 80·4% der Fälle von Paralyse positiv, während Dementia praecox als Kontrolle nur einmal unter 10 Fällen schwache Reaktion zeigte. Bei 3 Fällen von Lues cerebri trat gummaartiger Zerfall an der Impfstelle auf, ein Phänomen, das der Autor niemals bei prog. Paralyse



beobachtet hat. Er hält es für möglich, die Lues cerebri von der Paralyse vielleicht auf kutan-allergischem Wege differentialdiagnostisch zu unterscheiden.

Durch die Behandlung (Neosalvarsan nach Nakano) konnte Benedek die Reaktion nicht beeinflussen. Zwischen Luetin- und Wassermannscher Reaktion bestand häufig keine Parallele. Eine Beeinflussung der Serumreaktion, wie sie Müller und Stein fanden, konnte Benedek nicht beobachten.

Die Histologie einer Impfstelle mit gummaartiger Nekrose zeigte ein Infiltrat, bestehend aus einkernigen und polynukleären Leukozyten, jungem Bindegewebe und epitheloiden Zellen, auch Riesenzellen, ähnlich dem Langhansschen Typus, waren vorhanden. Das Infiltrat war um die Haarwurzelscheiden, gland. sudoriferrae und um einen Teil der erweiterten, aber sonst nicht veränderten Gefäße gelagert.

Ferner hat auch Kafka über 70 Nervenfälle berichtet, die mit der Luetinreaktion untersucht, folgende Resultate gaben.

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	+++	++	+	?	—
Nichtlues	4	—	—	—	—	4
Lues II Rezid.	1	—	—	—	—	1
Lues lat.	9	—	—	4	3	2
Lues congen.	11	—	—	1	—	10
Lues cerebri	8	2	—	4	2	—
Lues cerebri?	2	1	—	.	—	2
Paralyse	27	1	2	13	3	8
Paralyse?	5	—	—	3	—	2
Tabes	3	1	1	1	—	—

Es reagierten 44% der Lues lat., 75% der Lues cerebri, 60% der Paralyse und 100% der Tabes (nur 3 Fälle untersucht) positiv.

Kafka unterscheidet 2 Typen der Reaktion.

1. Die schwächer oder stärker gerötete Papel mit verschiedener, meist schwacher Hofbildung, die 5—8 *mm* groß und nach 33—48 Stunden deutlich zu sehen ist, sich etwa 7 Tage hält und dann allmählig sich rückbildet. Diesen Typus fand Kafka häufig bei der progressiven Paralyse.



2. Kurz nach der Impfung, oft schon nach mehreren Stunden Auftreten einer sehr stark ausgebreiteten Rötung und derben Infiltration, die sich vergrößert und in der Haut als großer Knoten tastbar ist. Nach dem 7. Tage verkleinert sich die Infiltrationszone und wird scharf abgegrenzt. Manchmal kommt es zur Pustelbildung, Eiterung und Nekrose, in anderen Fällen schwindet die Infiltration, ohne daß es zur Rückbildung gekommen wäre. Dieser Typus findet sich häufiger bei Lues cerebri und Tabes.

Faginoli und Fisichella haben 45 Fälle von Lues mit der Luetinprobe untersucht.

Luesfälle:

Stadium	Zahl der Fälle	Luetinreaktion		Wasserm. R.	
		+	–	+	–
Lues I	10	0	10	3	7
Lues II	10	2	8	6	4
Lues III	12	10	2	9	3
Lues lat.	12	7	5	5	7
Lues hered.	1	0	1	1	0

Kontrollfälle:

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	Luetinreaktion		Wasserm. R.	
		+	–	+	–
Lungentbc.	22	0	22	1	21
Herzfehler	5	0	5	0	5
Pneumonie	2	0	2	0	2
Nephritis	4	0	4	0	4
Gesunde	12	0	12	0	12

Faginolli und Fisichella beobachteten selten das Auftreten der typischen Reaktion. In der größten Zahl der Fälle kam es nicht zur Pustelbildung. Am 2. oder 3. Tage erscheint ein Erythem mit einem harten, knötchenartigen Infiltrat, das deutlich über das Niveau der Haut erhaben ist. Der Knoten vergrößert sich und ist am 5.—7. Tage kleinnußgroß, zuweilen leicht schmerzhaft. Infiltrat und Erythem dauert

noch einige Tage, dann resorbiert sich das Infiltrat und schwindet ohne jede Spur. In seltenen Fällen war die Reaktion schwächer, das Infiltrat nicht größer als eine Erbse. Am 5.—6. Tage verkleinert sich die infiltrierte Zone und das Erythem schwand nach und nach. Die Kontrollflüssigkeit erzeugte keine Spur von lokaler Reaktion; sogar Mengen von 1—1·5 cm^3 Luetin erzeugen bei Luetikern der ersten 2 Stadien und beim Nichtsyphilitiker nur traumatische Reaktion, die am 2. Tage beginnt und am 3. Tage völlig geschwunden ist.

Nach Faginoli und Fisichella scheint ein Zusammenhang zwischen Intensität der Reaktion und Schwere der Erscheinungen oder der Phase der Krankheit nicht zu bestehen.

Die von Noguchi, Robinson u. a. beschriebene Tatsache, daß von den sekundären Luetikern vorwiegend die energisch behandelten reagieren, wurde von den beiden Autoren gleichfalls bestätigt.

Die Luetinreaktion ist spezifisch und charakteristisch für die Spätstadien der Lues. Lues gummosa gab in 83% der Fälle, Lues lat. in 58% positive Reaktion. Die Luetinprobe ist eine vorzügliche Ergänzung der Wassermannschen Reaktion in den Spätstadien der Syphilis.

Faginoli und Fisichella machen auch auf das verschiedene Verhalten der Luetin- und der v. Pirquetschen Reaktion aufmerksam. Die v. Pirquetsche Reaktion findet sich besonders in den ersten Stadien der Tuberkulose, nicht in den fortgeschrittenen. Bei der Luetinreaktion ist es gerade umgekehrt. Vielleicht ist eben das Auftreten des anaphylaktischen Zustandes im Organismus bei verschiedenen Krankheiten verschieden. Demnach würde dieser Zustand bei der Syphilis erst spät auftreten, wenn der spezifische Erreger nur mehr spärlich vorhanden ist. Ein Widerspruch würde nur darin bestehen, daß nach Noguchi die starkbehandelten Sekundärluetiker gleichfalls positive Luetinreaktion gaben.

Ähnlich den provokatorischen Salvarsaninjektionen nach Gennerich und Milian hat Ascoli allergische Serumreaktion mit dem Luetin angeregt. Faginoli und Fisichella haben bei 10 Fällen, von denen 2 bis zum 30. Tage kontrolliert

wurden, nur in 1 Falle am 6.—7. Tage Umschlag der negativen Wassermannschen Reaktion ins positive beobachtet.

Tzank und Br. Alcook berichten über 58 Fälle, von denen 36 positive, 22 negative Luetinreaktion gaben. Unter den 36 positiven Reaktionen fanden sie 36mal den papulösen, 13mal den pustulösen und 5mal den torpiden Typus. In 12 Fällen war die Reaktion zweifelhaft. Sie finden die Beurteilung der papulösen Reaktion sehr schwierig, dieselbe kann als positiv oder negativ bezeichnet werden, je nach der individuellen Auffassung des Untersuchers. Die Autoren fanden die Luetinreaktion mit Ausnahme der Lepra spezifisch. Die Reaktion ist im I. und II. Stadium etwas häufiger als Noguchi angibt. Interessant ist der Einfluß der Behandlung, der die Reaktion positiv zu machen scheint. Bei Lues III und Lues lat. ist die Luetinreaktion häufiger positiv als die Wassermannsche Reaktion. Sie ist fast konstant bei Lues hereditaria tarda.

Stadium	Zahl der Fälle	Positive Reaktion	Negative Reaktion
Lues II	20	6	14
Lues II beh.	7	7	0
Lues II wenig beh.	9	5	4
Lues II unbeh.	5	2	3
Lues III	6	4	1 (fragl.)
Lues lat.	13	12	1
Lues hered.	6	5	1 (fragl.)

Joltrain hat bei 91 Luetikern und 9 normalen Fällen die Luetinprobe vorgenommen und folgende Resultate erzielt:

Stadium	Zahl der Fälle	Luetinreaktion		Wasserm. R.	
		+	—	+	—
Lues I u. II	10	4 (fragl.)	6	9	1
Lues III & lat.	17	10+4 „	3	9+2 (fragl.)	5
Lues nerv.	16	7+3 „	6	10	3
Lues visc.	16	13+2 „	1	8	6
Lues hered.	6	3+1 „	2	3	3
Andere Erkrankungen, auch mit Luesverdacht	21	4+1 „	16	0	21

Kontrollimpfungen mit Karbolwasser, Antistaphylokokkenvakzine Wright gaben keine Hautreaktion in Übereinstimmung mit jenen Autoren, die bei ihren Versuchen bei der Tuberkulose die gleichen Beobachtungen gemacht haben.

Nach Joltrain ist die Luetinreaktion spezifisch. Sie ist häufig negativ im I. und II. Stadium der Lues. Je älter und je besser behandelt die Syphilis ist, desto häufiger wird die Luetinreaktion positiv. Bei Lues des Nervensystems ist ihr die Wassermannsche Reaktion stark überlegen. Bei Luesverdacht kann man auf positive Luetinreaktion allein nicht die Diagnose stellen.

Burnier kann die Spezifizität der Luetinreaktion nicht bestätigen. Er fand sie positiv bei 1 Falle von Lupus erythematodes, 1 Fall von Lupus vulgaris und mehreren anderen Fällen. Bei tertiärer Syphilis bekam Burnier mit Staphylokokken-, Gonokokken- und Kolibazillenvakzine ebenso starke Reaktion wie mit Luetin.

Unter 50 Fällen von Lues fand der Autor die Reaktion gewöhnlich bei Lues I und Lues II negativ, gewöhnlich positiv bei tertiärer Lues und bei Lues lat. Bei Lues hered. tarda und Lues nerv. bekam er sehr ungleiche Resultate.

Wolfsohn hat 150 Fälle mit Lues und 70 Kontrollfälle mit Luetin geimpft. Er fand die Luetinreaktion hie und da positiv bei behandelter Lues II. Die höchsten Werte gaben jedoch Lues III und Lues lat. Bei parasyphilitischen und Koronargefäßerkrankungen fanden sich torpide Reaktionen (um 9—30 Tage verzögert). Die Luetinprobe ist spezifisch für Syphilis und ein brauchbares diagnostisches Hilfsmittel für Lues lat. der Schwangerschaft.

Rytina bestätigt gleichfalls die Angaben Noguchis über positive Luetinreaktion bei behandelter Lues II. Bei kongenitaler Lues ist die Luetinprobe bei 100% der Fälle positiv. Ein hoher Prozentsatz findet sich auch bei Paralysis progressiva. Die Luetinreaktion ist bei Lues gum., Lues lat. und P. p. konstanter als die Wassermannsche Reaktion. Die Beurteilung der schwachen Reaktion erfordert eine große Erfahrung. Die positive Luetinreaktion hat prognostischen Wert bei der Beurteilung der Ausheilung der Syphilis.



Schnitter hat 150 Luetinreaktionen angestellt. 55% der frischen Lues (1 Jahr alt) und 90% alte Lues (über 1 Jahr alt) reagierten positiv. Bei 13 Fällen mit negativer Wassermannscher und positiver Luetin-Reaktion trat ein Umschlag der Serumreaktion ins positive ein. Einen Unterschied zwischen den Fällen, welche mit Salvarsan behandelt waren und solchen, welche keines erhalten hatten, konnte Schnitter nicht beobachten.

Kaliski berichtet über 315 Luesfälle und 250 Kontrollen (50 Gesunde, 200 anderweitig Kranke). Die Luetinreaktion ist von großem Wert bei Lues III und Lues cerebrospinal. Hier bildet die Luetinreaktion eine wertvolle Ergänzung der Wassermannschen Reaktion. Bei Lues I und II ebenso bei progr. Paralyse ist sie von geringem Wert. 5% der Kontrollen zeigte positive Luetinreaktion.

Auf Grund der Luetinmethode nach Noguchi hat dann auch Nakano diagnostische Impfversuche mit Reinkulturen von Spirochaeten angestellt, indem er sich die Impfflüssigkeit folgendermaßen bereitete. Eine Platinöse Kulturspirochaeten wurden in 1 cm^3 0·5% physiologischer Kochsalzlösung fein zerrieben und in einem dunklen Gefäß aufbewahrt. Nach einigen Tagen impfte er mit dieser Flüssigkeit und verwendete als Kontrolle gewöhnlichen Nährboden.

Bei 58 Luetikern erhielt Nakano mit diesem Spirochaeten-Reinkulturen-Extrakt bei 67·2% der Fälle positive Reaktion.

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	+++	++	+	—
Gonorrhoe	12	0	1	3	8
Ulc. molle	9	0	1	3	5
andere Dermatosen	4	0	0	2	2
Gesunde	10	0	0	0	10
Lues I	8	0	4	2	2
Lues II	17	0	4	2	6
Lues III	2	6	4	1	0
Lues hered.	3	1	1	1	0
Lues lat. II.	23	9	10	0	1
Luesverdacht	5	0	2	2	1

Nakano erhielt gegenüber den Versuchen mit Organextrakten (Leber) mit dem Reinkulturextrakt eine größere Anzahl positiver Reaktionen bei Nichtsyphilitikern und weniger positive Ausschläge bei den luetisch infizierten Patienten. Es erwies sich also ganz wider Erwarten der Spirochaeten-Rein-kultur-Extrakt weniger wirksam als der Organextrakt.

Nakano versuchte schließlich noch Kutanreaktionen mit dem Filtrat von Spirochaeten-Kulturen zu erzielen. Es wurden zu diesem Zwecke im Wasserbade flüssiger Pferdeserumwasser-Nährboden (aa 50.) im Verlaufe von 4 Tagen je 4 Stunden auf 80 Grad erhitzt und dann 5 Ösen einer frischen Spirochaeta pallida-Kultur zugesetzt. Nach 7tägigem Stehen entwickelten sich bei 37 Grad zahlreiche Spirochaeten. Hierauf wurde die Flüssigkeit durch ein Berkefeldfilter unter Wasserdruck filtriert, das Filtrat im Vakuum auf $^1/_{10}$ seines Volumens eingeengt und mit 0·5% Karbol versetzt. Geimpft wurden damit 30 Luetiker und 28 Nichtluetiker.

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	+++	++	+	—
Gonorrhoe	5	0	0	0	2
Ulc. molle	9	0	0	3	9
andere Dermatosen	9	0	0	0	9
Gesunde	5	0	0	0	5
Lues I	6	0	2	1	3
Lues II	10	8	1	1	0
Lues III	1	1	0	0	0
Lues hered.	1	1	0	0	0
Lues lat.	5	5	3	1	1
Luesverdacht	0	0	1	0	1

Übersichtstabellen über die Resultate, welche die verschiedenen Autoren mit der Luetinreaktion nach Noguchi erhalten haben.

Primäre Lues.

Autor	Zahl der Fälle	Resultat[1])	
		positive R.	negative R.
Noguchi	9	1	8
Nobl und Fluß	7	3	4
Kämmerer	2	—	2
Gradwol	3	—	3
Baermann und Heinemann	6 1.	—	6
	17 2.	14	3
Boas und Ditlevsen	6 3.	3	3
	8 4.	4	4
Joltrain	10 5.	4 6.	6
Faginoli und Fisichella	10	4	10
Schnitter	55% frischer Lues positiv		
Rytina	Reaktion meist negativ		
Orlem-Robinson	Reaktion fehlt vollständig		
Burnier	Reaktion fast nie positiv		

1. Sklerosen unter 15 Tagen.
2. Sklerosen über 15 Tage.
3. Resultate mit Luetin I.
4. Resultate mit Luetin II.
5. Die Zahl bezieht sich auf Luesfälle des I. und II. Stadiums.
6. Vom Autor als zweifelhaft bezeichnet.

Unbehandelte sekundäre Lues:

Autor	Zahl der Fälle	Resultat	
		posit. R.	negat. R.
Noguchi	12	2	10
Nobl und Fluß	72	36	36
Kämmerer	16	3	13
Gradwol	3	—	3
Baermann und Heinemann	19 1.	3	16
	12 2.	11	1
Boas und Ditlevsen	51	19	32
	51	28	23
Joltrain	10 3.	4 4.	6
Tzank und Alcook	5 5.	2	3
Faginoli und Fisichella	10 5.	2	8
Rytina	Reaktion meist negativ		
O. Robinson	Reaktion fehlt vollständig		
Howard Fox	14	6	8
Jeanselme	15	15	0
Burnier	33	8	25

1. Universelle Exantheme.

[1]) In dieser und den folgenden Tabellen wurden als positiv alle jene Fälle bezeichnet, die von den verschiedenen Autoren als stark, mittelstark und schwachpositiv und als fraglich geführt wurden.

2. Singuläre Formen.
3. Vom Autor als Lues I und II bezeichnet.
4. Zweifelhafte Reaktion.
5. Von den Autoren unter Lues II geführt, ohne nähere Angabe, ob behandelt oder unbehandelt.

Behandelte sekundäre Lues:

Autor	Zahl der Fälle	Resultat	
		posit. R.	negat. R.
Noguchi	37	26	14
Nobl und Fluß	—	keine Differenzen zwischen behandelter u. unbehandelter Lues	
Gradwol	3	3	—
Heinemann und Baermann	7	7	—
Boas und Ditlevsen	.	mit beiden Luetinflüssigkeiten keine Differenz zwischen beh. und unbeh. Lues	
O. Robinson	.	Reaktion kann vorhanden sein	
Faginoli und Fisichella	.	positive Reaktion bei gutbehandelten Fällen	
Tzank und Alcook	.	deutl. Einfluß der Behandlung bei den pos. Fällen	
Rytina	.	höherer Prozentsatz pos. als bei unbeh. Fällen	
Wolfsohn	.	hie und da pos. Reaktion bei beh. Fällen	
Schnitter	.	kein Unterschied zwischen unbeh. und mit 606 beh.	

Unbehandelte tertiäre Lues:

Autor	Zahl der Fälle	Resultat	
		posit. R.	negat. R.
Noguchi	27	27	0
Nobl und Fluß	1	1	0
Kämmerer	31	11	20
Gradwol	8	7	1 1.
Baermann und Heinemann	11	10	1 2.
Boas und Ditlevsen	10	10	0
	10	10	0
Tzank und Alcook	5	4 + 1 (fragl.)	0
Joltrain	17 3.	10 + 4	3
Faginoli und Fisichella	12	10	2
Howard Fox	33 3.	17	16
O. Robinson	.	Reaktion konstant pos.	
Kaliski	.	Reaktion sehr häufig	
Schnitter	.	Reaktion in 90% d. Fälle	
Rytina	.	Reaktion in 100% d. Fälle	
Wolfsohn	.	die höchsten Werte pos. Reaktionen	
Burnier	.	Reaktion gewöhnlich pos.	
Pollitzer	.	Reaktion in 50% d. Fälle pos.	
Jeanselme	5	5	0
Burnier	16	13	3



1. Keine sichere Diagnose.
2. Kachektisches Individuum.
3. Lues gummosa und Lues lat. vom Autor ungetrennt angeführt.

Behandelte tertiäre Lues:

Autor	Zahl der Fälle	Resultat	
		posit. R.	negat. R.
Noguchi	20 1.	19	1
	12 2.	11	1
Baermann und Heinemann	2	1	1
Howard Fox	5 1.	1	4
	11 2.	3	8

1. Mit Hg behandelte Fälle.
2. Mit Salvarsan behandelte Fälle.

Lues latens:

Autor	Zahl der Fälle	Resultat	
		posit. R.	negat. R.
Noguchi	30	24	6
Nobl und Fluß	16	12	4
Gradwol	1 1.	0	1
	7 2.	3	4
Baermann und Heinemann	4	1	3
	4	4	0
Boas und Ditlevsen	10	5	5
	5	2	3
Joltrain	17 3.	10 + 4 fragl.	3
Tsank und Alcook	13	12	1
Faginoli und Fisichella	12	7	5
Benedek	1	1	0
Kafka	9	4	5
Howard Fox	33	17	16
Rytina	.	Reaktion in 100% der Fälle positiv	
Wolfsohn	.	Reaktion gibt bei Lues lat. die höchsten Werte	
O. Robinson	.	Reaktion ist bei Lues lat. konstant	
Burnier	6 1.	2	4
	9 2.	4	5

1. Frühlatenz.
2. Spätlatenz.
3. Lues lat. mit Lues gummosa gemeinsam geführt.

Lues hereditaria tarda.

Autor	Zahl der Fälle	Resultat	
		positive R.	negative R.
Noguchi	23	22	1
Nobl und Fluß	3	2	1
Kämmerer	4	2	2
Gradwol	4	3	1 1.
Boas und Ditlevsen	4	2	2 2.
	2	1	1 2.
Tzank und Alcook	6	5	1
Joltrain	6	3+1 fraglich	2
Faginoli und Fisichella . .	1	1	0
Kafka	11	1	10
Rytina	.	Reaktion in 100% d. Fälle	
O. Robinson	.	Reaktion konstant positiv	
Löwenstein	10	7 + 1 3.	2
Burnier	2	2	0

1. Fragliche Diagnose.

2. Fälle ohne Erscheinungen.

3. Dieser Fall zeigte kurzdauernde Papel an der mit Luetin geimpften Stelle, Pustel an der Kontrollimpfstelle.

Lues visceralis.

Autor	Zahl der Fälle	Resultat	
		positive R.	negative R.
Joltrain	13	13 + 2 fragl.	1

Lues cerebrospinalis:

Autor	Zahl der Fälle	Resultat	
		posit. R.	negat. R.
Noguchi	10	5	0
Kämmerer	5	3	0
Baermann und Heinemann .	4	—	4
Joltrain	16	7 + 3 fragl.	6
Kafka	10	7 + 1 fragl.	2
Kaliski	.	Reaktion häufig bei zerebrospin. Lues	
Burnier	.	ungleiche Resultate	

Metalues:

Autor	Zahl der Fälle	Resultat	
		posit. R.	negat. R.
Noguchi	72 1. 5 2.	45 3	27 2
Boas und Ditlevsen	18 10	1 1	17 9
Nobl und Fluß	2	2	0
Kämmerer	7	2	5
Jeanselme	4	4	0
Gradwol	2	0	2
Benedek	81 1.	65	16
Kafka	32 1. 3 2.	29 + 1 fragl. 3	12 0
Löwenstein	4	3 + 1 3.	0
Burnier	3	2	1

1. Paralyse.
2. Tabes.
3. An der Luetin- und Kontrollimpfstelle Pustel.

Kontrollfälle:

Autor	Zahl der Fälle	Resultat	
		posit. R.	negat. R.
Noguchi	146	0	146
Nobl und Fluß	7 + 2 1.	4 + 2 1.	3 1.
Kämmerer	43	1 1.	42
Gradwohl	13	0	13
Baermann und Heinemann	.	alle Kontrollfälle negativ	
Boas und Ditlevsen	60 64	5 10	55 54
Benedek	10	1	9
Kafka	4	0	4
Burnier	20	8	12
Joltrain	21	4 + 1 fragl.	16
Faginoli und Fisichella	45	0	45
Tzank und Alcook	22	12 fragl.	10
Löwenstein	3	2 2.	1
Schnitter	.	bei verschiedenen Dermatosen positive Reaktion	
Ziegel	.	alle Kontrollfälle negativ	
Kaliski	250	5% positiv	.
Wolfsohn	70	Reaktion spezifisch	
Rytina	.	"	"
O. Robinson	108	"	"
Geber	24	"	"
Cedercreutz	40	10	0
Pollitzer	.	schwache Luetinreaktion. bei Nichtluetikern	
Jeanselme	5	2	3

1. Bei diesen Fällen ist Lues nicht mit Sicherheit ausgeschlossen.

2. Ein Fall zeigte Papelreaktion an der Luetin- und Pustel an der Kontrollimpfstelle. Ein zweiter Fall zeigte leichte Papel an beiden Impfstellen.

Aus den Resultaten Noguchis und der großen Zahl der Nachuntersucher geht mit Sicherheit die Tatsache hervor, daß es Noguchi als ersten gelungen ist, in der Luetinprobe eine brauchbare Kutanreaktion für Syphilis ausgearbeitet zu haben.

Die Luetinreaktion ist der wichtigsten Forderung, die man an eine brauchbare diagnostische Methode stellen muß, wie aus der tabellarischen Zusammenstellung der Resultate der verschiedenen Autoren ersichtlich ist, insofern gerecht geworden, als ihr sicherlich eine ziemlich hohe klinische Spezifizität zukommt, doch haben eine ganze Reihe von Autoren wie Boas und Ditlevsen, Burnier, Cedercreutz, Kaliski, Schnitter, Joltrain, Jeanselme, Nobl und Fluß, Tzank und Alcook über unspezifische Reaktionen berichtet, welche sich zwar, wie die meisten Autoren betonen, zum Teil nur als „schwache" Reaktionen erwiesen.

Was nun die Zahl der positiven Ausschläge in den einzelnen Stadien betrifft, so haben fast sämtliche Autoren die äußerst wichtige Tatsache festgestellt, daß die Luetinreaktion in den Spätstadien der Syphilis, also bei Lues gummosa, Lues latens und Lues hereditaria tarda konstant in der überwiegenden Anzahl der Fälle hochpositiv und für diese Stadien geradezu charakteristisch ist. Von einer Anzahl von Autoren, von Noguchi selbst, Boas und Ditlevsen, Nobl und Fluß, Kämmerer, Gradwohl, Benedek, Kafka und Löwenstein wurde die Luetinreaktion auch bei den metaluetischen Erkrankungen, der progressiven Paralyse und der Tabes in einer großen Prozentzahl der Fälle positiv gefunden, ferner bei der Lues cerebrospinalis von Noguchi, Baermann und Heinemann, Joltrain, Kafka und Kaliski und von Joltrain besonders bei der Lues visceralis. Den hohen Zahlen positiver Reaktion bei der Lues hereditaria steht nur der Befund Kafkas gegenüber, der nur einmal unter 11 Fällen von Lues heredit. die Luetinreaktion positiv fand.

Interessant ist ferner das Verhalten der Luetinreaktion im primären und sekundären Stadium der Lues. Die Reaktion



ist nach den Ergebnissen Noguchis und fast aller Nachprüfer nicht konstant und nur in einer geringeren Anzahl der Fälle positiv, eine Ausnahme bilden hier nur die Befunde Bellantonis, der die Luetinreaktion in allen Stadien der Syphilis positiv fand. Noguchi hat nun darauf aufmerksam gemacht, daß die antiluetische Behandlung, sowohl Quecksilber- als auch Salvarsanbehandlung einen großen Einfluß auf den Ausfall der Reaktion habe und die Zahl der positiven Luetinreaktionen bei behandelten Fällen von Frühlues bedeutend größer sei als bei unbehandelten. In der Folge wurden Noguchis Angaben von Gradwohl, Heinemann und Baermann, Faginoli und Fisichella, O. Robinson, Tzank und Alcook, Rytina und Wolfsohn bestätigt, während Boas und Ditlevsen, Schnitter und Nobl und Fluß keine Beeinflussung durch die Behandlung feststellen konnten.

Trotz der Einfachheit der Technik scheint aber doch die Beurteilung besonders der einfach positiven (papulösen) Luetinreaktionen gewisse Schwierigkeiten zu bereiten, eine Tatsache, die von mehreren Autoren wie Rytina, Tzank und Alcook, Löwenstein, Nobl und Fluß und anderen erwähnt wird, besonders ist es die zu geringe Reaktionslosigkeit der Kontrollflüssigkeit, die die Beurteilung der positiven Reaktion recht erschwert, indem auch die Kontrollimpfstelle mitreagiert, wie außer den genannten Autoren auch Howard Fox, Pusey, Kämmerer, Boas und Ditlevsen beobachtet haben.

Was wohl heute schon als feststehend angenommen werden kann, ist das von fast allen Autoren bestätigte konstante Vorhandensein der Luetinreaktion in den Spätstadien der Syphilis, d. i. bei Lues gummosa, Lues hereditaria tarda, Lues latens, Paralyse und Tabes. Dadurch gewinnt die Reaktion nach Noguchi an besonderem Wert, da sie gerade in den genannten Stadien, die hier häufiger negative Wassermannsche Reaktion zu ergänzen imstande ist. Voraussetzung für die Brauchbarkeit der Luetinreaktion bleibt aber wie für jede andere diagnostische Methode die weitgehendste Spezifizität. Ich erwähne diesen Umstand vor allem in Anbetracht einer Zusammenstellung Burniers, der bei seinen Versuchen mit der Noguchischen Luetinreaktion eine ziemliche Anzahl unspezifischer



Resultate erhalten hat und betont, daß unter 640 Kontrollfällen der verschiedenen Nachprüfer der Luetinreaktion 64 Fälle, das wären also etwa 10% derselben unspezifische Reaktionen zeigten.

Die Tatsache, daß Noguchi bei 77 Fällen von Metalues 48 mal positive Luetinreaktion erhielt, veranlaßte vor 2 Jahren O. Fischer, die Befunde Noguchis vom Standpunkte des Psychiaters einer Nachuntersuchung zu unterziehen, in der Hoffnung, daß eventuelle positive Impfresultate bei der Paralyse in hohem Maße zur Lösung der Frage beitragen könnten, inwiefern diese schwere Gehirnerkrankung als direktes Symptom einer luetischen Infektion zu betrachten sei. Heute ist diese Frage durch Noguchi in positivem Sinne beantwortet, die Spirochaeta pallida von ihm und zahlreichen Nachprüfern in einer großen Zahl von Gehirnen an progressiver Paralyse verstorbener Individuen und auch im Gehirnpunktat paralytischer Patienten gefunden worden.

Da Fischer seinerzeit das Originalluetin von Noguchi nicht zugänglich war, versuchte er selbst die Bereitung eines Extraktes, indem er von der Vorstellung ausging, daß die abgetöteten Spirochaetenleiber im Luetin den die Kutanreaktion bedingenden Bestandteil darstellen. So konnte sich Fischer erklären, warum die verschiedenen Autoren, die sich mit Kutanreaktionsversuchen bei der Syphilis befaßt hatten, keinerlei nennenswerte Erfolge zu verzeichnen hatten. Deshalb versuchte Fischer sich Spirochaetenaufschwemmungen aus spirochaetenreichen Organen herzustellen und wählte dazu die Lungen syphilitischer Föten und Neugeborener, welche die Veränderungen der Pneumonia alba aufwiesen, da solche Lungen in einer großen Zahl der Fälle fast gänzlich aus Spirochaetenkonvoluten bestanden.

Fischer hat nun folgendermaßen seinen Extrakt hergestellt: Die frischen Gewebsstücke einer Lunge mit Pneumonia alba wurden mit pulverisiertem Glase aufs feinste verrieben, dann die gleiche Gewichtsmenge leicht alkalisierter physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt und weiter verrieben. Hierauf wurde leicht zentrifugiert und zwar nur soweit, bis sich das



Glaspulver und die gröberen Gewebsfetzen absetzten; darüber blieb dann eine feingetrübte gelbliche Flüssigkeit. Diese wurde abgegossen und durch 25 Minuten bei 60° Grad erwärmt; dabei wurde die Farbe der Flüssigkeit etwas dunkler und die Trübung etwas stärker. Dann wurde von einer 5%igen Karbollösung so viel zugesetzt, daß der Karbolsäuregehalt der Mischung $^1/_2$% entsprach. Als Kontrolle wurde eine Flüssigkeit verwendet, welche in gleicher Weise aus mehreren normalen Lungen hergestellt wurde.

Fischer hat seine Impfungen in der Weise vorgenommen, daß in die Haut des Oberarmes mittels einer zu diesem Zwecke geeichten Spritze $^1/_{50}$—$^1/_{25}$ *cm*³ des Extraktes intrakutan injiziert wurden. Bei 20 Fällen von progressiver Paralyse und 3 Fällen von Gehirnerweichung nach luetischer Endarteritis war das Resultat der Impfung negativ, d. h. bei allen Fällen war die Injektionsstelle am nächsten Tage ganz leicht gerötet und nach 36 Stunden vollständig abgeblaßt und ein Unterschied gegenüber der mit dem Kontrollextrakt geimpften Stelle des Gegenarmes war nicht vorhanden.

Ich habe nach den negativen Ergebnissen, die Fischer mit seinem Organextrakte bei den metaluetischen Erkrankungen zu verzeichnen hatte, Impfversuche bei syphilitischen Individuen auf der dermatologischen Klinik vorgenommen und erhielt eine Zeitlang bei allen Fällen von Lues I und II sowie bei den verschiedensten nichtluetischen Erkrankungen, die mir als Kontrollfälle dienten, stets negative Resultate, indem bei intrakutaner Impfung mit dem Fischerschen Extrakte nach der von ihm angegebenen Methode nach 48 Stunden die Impfstelle vollständig reaktionslos erschien. Um so auffälliger war es nun, als ein Fall von Lues hereditaria tarda mit einem frischen Gumma des harten Gaumens nach 24 Stunden ein etwa erbsengroßes Infiltrat von etwas lividroter Farbe an der Impfstelle und ein etwa 1 *cm* breites Erythem ringsherum aufwies, welches, nach 48 Stunden fast fünfkronenstückgroß, das jetzt etwa bohnengroße Infiltrat umgab. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung förderten das interessante Resultat zu Tage, daß Individuen mit Symptomen gummöser Lues sowohl bei akquirierter als auch hereditärer Syphilis (Syphilis hereditaria tarda, gum-



mosa) eine ganz charakteristische Kutanreaktion mit dem Fischerschen Extrakt gaben. Alle diese Fälle zeigten nach 24 Stunden an der Stelle der intrakutanen Injektion des Pneumonia alba-Lungenextraktes in der Menge von $^1/_{50}$ *cm*^{3} eine erbsengroße, düsterrote Papel, die von einem bis 1 *cm* breiten, lebhaft roten Entzündungshof umgeben war, der dann im Laufe der nächsten 24 Stunden eine Ausdehnung oft bis zu Fünfkronenstückgröße erreichte. Die Kontrollreaktion am anderen Arme verlief in der Weise, daß manchmal nach 24 Stunden eine leichte Rötung auftrat, die aber nach weiteren 24 Stunden verschwunden war, während zu dieser Zeit, also etwa 48 Stunden nach der Impfung, die Kutanreaktion mit dem Extrakte aus der syphilitischen Lunge den Höhepunkt ihrer Ausbildung erreicht hatte. In den folgenden Tagen schwand sehr rasch der Entzündungshof, während die jetzt braunrote Papel oft noch tage- und wochenlang nach der Impfung als leicht schuppendes Infiltrat von etwa Haselnußgröße sicht- und tastbar war. In manchen Fällen, und zwar waren es fast durchwegs Fälle von Lues hereditaria tarda mit floriden Symptomen und Fälle mit Frühgummen, trat in dem papulösen Infiltrate am 2. oder 3. Tag zentrale Nekrose auf, es verwandelte sich in ein gummaähnliches Ulkus und heilte dann natürlich narbig ab. In anderen Fällen war wieder das Erythem sehr hochgradig, die Haut in einer handflächengroßen Ausbreitung entzündlich gerötet und infiltriert, von geradezu erysipelatösem Aussehen. Allgemeinerscheinungen habe ich mit Ausnahme einiger Fälle, die am ersten Tage nach der Injektion Fiebertemperaturen bis über 38° aufwiesen, niemals beobachtet. So konnte ich auch das Mitreagieren der gummösen Herde in eindeutiger Weise nicht feststellen.

Ich habe gleich im Anfange meiner Untersuchungen die Technik der Reaktion geändert und meine an etwa 1800 Fällen vorgenommenen Impfungen beziehen sich auf die von mir geübte kutane Methode, welche mir trotz der wenig ermutigenden Resultate anderer Autoren bei ihren Kutanreaktionsversuchen sehr gute Ergebnisse gezeitigt hat. Die Gründe, die mich veranlaßten statt der intrakutanen Impfung die kutane Methode vorzuziehen waren folgende: Vor allen hielt ich es

für vorteilhaft eine Methode zu versuchen, die eindeutig positive Resultate zu geben versprach, ohne irgendwelche Beschwerden für den Patienten, als welche ich doch die intensiven erysipelatösen Reaktionen und die Umwandlung der Impfstelle in gummaartige Geschwüre bei der intrakutanen Methode bezeichnen mußte. Ferner hielt ich es für angezeigt, die Technik der Impfung so einfach als möglich zu gestalten, da ich die Beobachtung machen konnte, daß Weniggeübteren die intrakutane Injektion nicht selten mißlang und zu unnötigem Materialverlust führte. Schließlich schien mir die besondere Geringfügigkeit des Traumas bei der kutanen Impfung zur Beurteilung der charakteristischen positiven Reaktion gegenüber den negativen als nicht unwichtig.

Ich nehme die Kutanimpfung in folgender Weise vor: Die Haut des Oberarmes wird an der Streckseite mit Äther gereinigt und mittels einer sterilen mit Äther gereinigten Impflanzette folgende Impffigur angelegt ⌗, die also aus je zwei parallelen, etwa $1^1/_2$ *cm* langen auf einander senkrechten Impfstrichen besteht. Stets muß darauf geachtet werden, daß der Impfstoff an der Lanzette haftet und in jeden Impfstrich gelangt, zu welchem Zwecke die Lanzette bei jedem Strich von Neuem mit Äther gereinigt und in die gut durchgeschüttelte Impfflüssigkeit getaucht wird. Die Impfung ist als gelungen zu betrachten, wenn alle 4 Impfstriche deutlich bluten als Zeichen, daß der Impfstoff in die Kutis deponiert wurde. Nach meinen ausgedehnten Versuchen haben etwas stärkere Blutungen nicht geschadet, hingegen kann eine ganz oberflächliche Impfung sicherlich ein positives Resultat verhindern. Die Impfstelle wird nach vollendeter Impfung bis zur völligen Eintrocknung der Blutbörkchen auf den Impfstrichen womöglich bei wagrecht gelagertem Arme frei gelassen und bleibt unbedeckt.

Bei Syphilitikern ohne Erscheinungen von Lues gummosa beziehungsweise ohne Symptome der Lues hereditaria tarda sowie bei Nichtsyphilitikern verläuft die Impfung in der Weise, daß nach 24 Stunden um die Impfstriche eine leichte reaktive Entzündung durch das Impftrauma auftritt und nach 48 Stunden die Impfstelle völlig reaktionslos erscheint. Die positiven Fälle hingegen zeigen nach 24 Stunden ein etwa 2 Heller großes,

entzündlich rotes, oft leicht papulöses Infiltrat, das 36—48 Stunden nach der Impfung stets deutlich ausgeprägt und in dem größten Teil der Fälle von einem zartrosaroten, manchmal bis fünfkronenstückgroßen Erythemhof umgeben ist, der sich durch einen leicht anämischen Ring von der normalen Haut abgrenzt. In besonders stark reagierenden Fällen zeigen die Impfstriche in ihrem Verlaufe deutliche kleinste Nekropusteln. Diese eben geschilderten Reaktionserscheinungen sind äußerst charakteristisch und lassen keinen Zweifel gegenüber einem negativen Impfresultat aufkommen, da nach 2—3 Tagen die negativen Fälle keinerlei Entzündungserscheinungen erkennen lassen, indem zwar die abheilenden Impfstriche noch zu erkennen sind, die Haut dazwischen jedoch völlig reaktionslos erscheint, bei den positiven Fällen wohl am 3.—4. Tage nach der Impfung das Erythem verschwindet, das zweihellergroße aus der Konfluenz der einzelnen Impfstrichreaktionen resultierende Infiltrat aber noch durch mehrere Tage deutlich sichtbar bleibt und meistens erst nach 1—2 Wochen unter deutlicher Schuppung und bräunlicher Verfärbung allmählich verschwindet.

Außer dieser charakteristischen Reaktion, wie sie für die überwiegende Zahl der Fälle von unbehandelter oder wenig behandelter florider Lues gummosa und Lues hereditaria tarda typisch ist, habe ich ganz vereinzelte torpide Reaktionen beobachtet, die 5—6 Tage nach der Injektion auftraten und nur aus dem zweihellergroßen bräunlichroten, leicht papulösen Infiltrat bestanden; der Erythemhof um das Infiltrat fehlte in diesen Fällen. In manchen Fällen sah ich sogenannte schwache Reaktionen, bei denen am 3. Tage nach der Impfung die Impfstriche nicht zu einem Infiltrat zusammengeflossen erschienen, sondern sich längs der Impfstriche ein wenn auch nur mehrere Millimeter breites, so doch deutliches Infiltrat ausgebildet hatte, das noch mehrere Tage lang bestehen blieb. Aber auch diese nicht häufigen schwachen Reaktionen waren stets leicht zu beurteilen, weil, wie ich nochmals betonen möchte, bei Nichtsyphilitikern und Syphilitikern der ersten beiden Stadien nach 48 Stunden und natürlich auch späterhin die Impfstelle absolut reaktionslos ist.

Sollte der geschilderten Kutanreaktion eine Bedeutung



als diagnostisches Hilfsmittel für die Syphilis zukommen, so mußte vor allem die Spezifizität der Reaktion an einer großen Zahl von Kontrollfällen festgestellt werden. Ich habe deshalb die Reaktion in mehr als 1500 Fällen angestellt, um feststellen zu können, ob die von mir angegebene Kutanreaktion mittels der Fischerschen Methode der Organextraktbereitung wirklich nur für die beiden erwähnten Stadien der Syphilis charakteristisch ist und auch den strengsten Forderungen, die an die Spezifizität einer diagnostischen Reaktion auf Syphilis gestellt werden müssen, gerecht werden kann.

Im folgenden will ich die an Nichtsyphilitikern gewonnenen Resultate der Impfung mit dem nach der Fischerschen Methode hergestellten syphilitischen Organextrakten, dem Pallidin,[1]) des Näheren wiedergeben.

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	Resultat	
		positiv	negativ
Ekzema	45	0	45
Psoriasis vulgaris	27	0	27
Lupus vulgaris	32	0	32
Skabies	78	0	78
Ulcera cruris	15	0	15
Lupus erythematodes	8	0	8
Ulcus molle	38	0	38
Gonorrhoe	43	0	48
Gonorrhoe c. Epididymit.	17	0	17
„ „ Prostat.	21	0	21
„ „ Arthrit.	2	0	2
Papillom. accum.	12	0	12
Bubo strumos.	2	0	2
Catarrh. cervic.	68	0	68
Pityriasis ros.	7	0	7
Herpes tonsur.	4	0	4
Sycosis barbae	7	0	7
Ca der Haut	8	0	8
Ca innerer Organe	5	0	5
Pemphigus	2	0	2
Acanthosis nigric.	2	0	2
Dermat. herpetif.	2	0	2
Rhinosklerom	1	0	1
Lepra	1	0	1
Morbus Brighti	4	0	4
Phthisis pulmon.	2	0	2
Ikterus	3	0	3
Cirrhosis hepat.	4	0	4
	450	0	450

[1]) Unter diesem Namen wird das Diagnostikum von der Firma Merck in Darmstadt hergestellt.



Wie also aus der voranstehenden Tabelle zu ersehen ist, gab keiner der angeführten Kontrollfälle eine positive Kutanreaktion. Bei allen Fällen war nach 48 Stunden die Impfstelle reaktionslos und in keinem der Fälle gab das Impfresultat zu einem Zweifel über den Ausfall der Reaktion Anlaß. Es wurden als Kontrollen vor allem solche Dermatosen gewählt, bei welchen infolge der leichten Reizbarkeit der Haut eine nichtspezifische Reaktion zu befürchten gewesen wäre, wie bei Ekzem, Psoriasis etc. und anderseits Fälle, bei welchen vereinzelte unspezifische Hemmungen der Hämolyse schon früher beschrieben worden waren wie Tuberkulose, Lupus erythematodes, Lepra u. a. In Anbetracht der Tatsache, daß eine Anzahl von Autoren positive Resultate mit der Luetinprobe bei gonorrhoischen Erkrankungen zu verzeichnen hatten, habe ich eine große Zahl von Fällen mit Gonorrhoe und ihren verschiedensten Komplikationen auf den Ausfall der Impfung mit unseren Organextrakten untersucht und stets negative Resultate erhalten.

Dem Entgegenkommen des Vorstandes der medizinischen Klinik Hofrat R. v. Jaksch habe ich es zu danken, daß es mir ermöglicht wurde, einen auf seiner Infektionsabteilung in Behandlung stehenden Fall von Lepra zu impfen, was besonders deswegen von Interesse war, weil bekanntlich Lepröse nicht selten die Komplementbindungsreaktion geben und auch vereinzelt die Luetinreaktion von Noguchi positiv gefunden wurde. Der von mir geimpfte Leprafall, der bei seiner Aufnahme im Spital massenhafte Leprabazillen in seinen Geschwüren an der Haut beherbergte, zeigte keinerlei Kutanreaktion. Die früher angestellte Wassermannsche Reaktion gab ebenfalls ein negatives Resultat.

Auf Grund der angeführten Ergebnisse bei einer großen Zahl von Kontrollfällen glaube ich sagen zu dürfen, daß unspezifische Reaktionen bei unserer Methode der Kutanreaktion nicht vorkommen.

Die an dem großen Luesmaterial unserer Klinik im Laufe von 2 Jahren vorgenommenen Impfversuche gaben, wie aus der nebenstehenden Tabelle ersichtlich ist, folgende Resultate:



Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	Resultat	
		positiv	negativ
Lues I unbeh.	38	0	38
Lues I beh.	14	0	14
Lues II unbeh.	400	0	400
Lues II beh.	220	0	220
Lues lat. (von 2—17 a)	140	0	140
Lues III unbeh.	112	104	8
Lues III beh.	30	24	6
Lues maligna	10	6	4
Lues heredit. tarda	26	26	0
Metalues	55	0	55
Gefäßerkrankungen	9	0	9
Cirrhosis hepat.	3	0	3

Aus meinen Zusammenstellungen geht wohl mit Sicherheit die Tatsache hervor, daß die Pallidinreaktion nur für das tertiäre Stadium der Syphilis und für die Lues heredit. tarda charakteristisch ist. In den ersten beiden Stadien der Syphilis konnte ich niemals die oben beschriebene Hautreaktion beobachten, einigemale trat 24 Studen nach der Impfung ein deutliches Erythem auf, so daß es schien, als ob sich eine typische Kutanreaktion ausbilden wollte, doch war nach 48 Stunden, dem Höhepunkte der Reaktion, bei diesen Fällen das Erythem völlig geschwunden, die Impfstelle absolut reaktionslos. Auf Grund der Mitteilungen Noguchis und einer großen Zahl der Nachprüfer seiner Luetinreaktion habe ich systematisch eine große Zahl behandelter Luetiker des I. und II. Stadiums auf den Ausfall der Pallidinreaktion untersucht. Weder die Quecksilber-, noch die Salvarsanbehandlung scheint einen Einfluß auf den Ausfall der Pallidinreaktion auszuüben, denn ich konnte in keinem Falle eine positive Kutanreaktion bei einem der intensiv behandelten Fälle des I. und II. Stadiums konstatieren.

Von den Fällen von Lues latens, bei welchen das Datum der Infektion 2 bis 17 Jahre zurücklag, zeigte gleichfalls keiner eine positive Reaktion. Einige dieser Fälle, die ich in einer früheren Mitteilung unter die latenten Fälle gezählt hatte und welche positive Kutanreaktion gaben, wurden, da sie sichere Zeichen von abgeheilter Lues gummosa aufwiesen, dieser letzteren Gruppe zugerechnet.

Wie schon Fischer an dem Material der psychiatrischen Klinik Hofrat Pick zeigen konnte, bestätigten auch meine Untersuchungen die Tatsache, daß die Impfung mit Pallidin bei metaluetischen Erkrankungen vor allem der progressiven Paralyse und der Tabes ein negatives Resultat ergibt.

Auch luetische Gefäßerkrankungen, vor allem Aneurysmen der Aorta mit hochpositiver Wassermannscher Reaktion gaben stets negative Kutanreaktionen.

Cirrhosis hepatis mit positiver Serumreaktion verhielten sich der Pallidinreaktion gegenüber genau so wie die Fälle der gleichen Erkrankung mit negativem Wassermann, d. h. sie zeigten ein negatives Impfresultat.

Gegenüber diesen negativen Resultaten sind meine Ergebnisse mit der Pallidinreaktion bei Fällen des III. Stadiums der Syphilis und mit Symptomen der Lues heredit. tarda von großem Interesse und sollen deswegen etwas genauer geschildert werden.

Wie aus der obenstehenden Tabelle ersichtlich ist, reagieren fast 100% der Fälle von Lues gummosa und Lues hereditaria tarda positiv, indem sie die beschriebene äußerst charakteristische Kutanreaktion geben.

Was die Lues gummosa betrifft, so habe ich, wie schon erwähnt, in der überwiegenden Zahl der Fälle jene Reaktion erhalten, wie sie naturgetreu in den beigefügten Abbildungen wiedergegeben ist, und die als Typus einer positiven Pallidinreaktion angesehen werden kann. Stets war bei den unbehandelten beziehungsweise wenig behandelten Fällen der Erythemhof mehr oder weniger stark ausgeprägt, immer aber deutlich erkenntlich. Nur in wenigen Fällen war jener Grad von Reaktion vorhanden, die ich nach der oben gegebenen Beschreibung als „schwache" Reaktion bezeichnet habe. Aber auch in diesen Fällen war die Konstatierung der positiven Pallidinreaktion mit keinerlei Schwierigkeiten verbunden, da, wie ich immer wieder betonen muß, bei negativ reagierenden Fällen nach 48 Stunden die Impfstelle stets reaktionslos ist, die „schwache" Reaktion hingegen, wie gleichfalls aus der Abbildung ersichtlich, noch durch 5—6 Tage deutlich als solche zu erkennen ist. Ich habe diese „schwachen" Reaktionen besonders bei Fällen mit negativer beziehungsweise schwacher Serumreaktion beobachtet. So zeigte



ein Patient, der vor $^1/_2$ Jahr wegen Lues gummosa mit Hg und Jod behandelt worden war und damals die typische Pallidinreaktion gab, jetzt bei bestehendem oberflächlichen nicht ulzeriertem Gumma des Penis eine „schwache" Reaktion. Das mir mitgeteilte Resultat der Wassermannschen Reaktion war negativ. Bei einem zweiten Patienten, dessen Infektion 13 Jahre zurücklag und der bei der Untersuchung eine Psoriasis vulgaris atypica darbot, war das etwas ungewöhnliche Bild der Psoriasis bedingt durch die luetische Komponente, welche besonders an einem Herd, der den ganzen rechten Fußrücken einnahm und auch anderen Fachkollegen direkt als ein gummöser Prozeß der Haut imponierte. Auch in diesem Falle war die Pallidinreaktion schwach positiv, die Wassermannsche Reaktion negativ. Ferner konnte ich „schwache" Reaktionen bei mehreren Fällen beobachten, bei welchen vor Beginn der Behandlung die Pallidinreaktion typisch positiv war und die nach intensiver Behandlung mit Hg und Salvarsan bei Wiederholung der Reaktion jetzt „schwache" Reaktion zeigten. Bei dem einen der ebengeschilderten Fälle war die gleichzeitig vorgenommene Wassermannsche Reaktion trotz florider Symptome negativ. In einem zweiten Falle, der vor der Behandlung intensivste Pallidinreaktion gab, war nach der Behandlung sowohl die Kutan- als auch die Serumreaktion nach Wassermann schwach positiv.

Die „torpide" Reaktion habe ich nur ganz vereinzelt beobachtet. Hier fehlte stets der Erythemhof um das erst nach 5—7 Tagen auftretende zweihellergroße Infiltrat. Die „torpide" Reaktion fand ich zweimal bei kachektischen Individuen mit anämischer, welker Haut. Bei einem Fall, einen kräftigen Mann betreffend, mit einem typischen Gumma des harten Gaumens, der bisher ohne Behandlung gewesen war und bei dem ebenfalls eine verspätete Reaktion auftrat, war interessanter Weise die Wassermannsche Reaktion völlig negativ.

Luetische Knochenerkrankungen in Form der Tophi gaben fast immer ein negatives Impfresultat. Die Wassermannsche Reaktion war in den meisten dieser Fälle ebenfalls negativ, eine Tatsache, die Blaschko schon früher festgestellt und mitgeteilt hat.



In einigen Fällen von Lues gummosa mit hochgradiger Kachexie der Haut war die Pallidinreaktion bei positiver Wassermannscher Reaktion negativ. Eine Erscheinung, die auch Müller und Stein und Baermann und Heinemann beobachtet haben. Letztere wollen das Ausbleiben der Kutanreaktion bei kachektischer Haut aus dem Mangel an Hautgefäßen erklären. Im übrigen haben Kraus, Löwenstein Volk u. a. das gleiche Verhalten der Haut bei der Tuberkulinreaktion konstatiert.

Interessant war auch das Verhalten der Pallidinreaktion bei Fällen von Lues maligna mit Frühgummen. Die Fälle mit positiver Serumreaktion gaben auch die Pallidinreaktion und zwar meist in sehr intensivem Grade mit großem Erythemhof und Nekropusteln in den Impfstrichen. Fälle mit negativer Wassermannscher Reaktion zeigten keine Kutanreaktion, hingegen konnte ich bei zwei Fällen die Beobachtung machen, daß das Auftreten beider Reaktionen unter intensiver und besonders roborierender Behandlung parallel erfolgte. In einem Falle, bei dem vor der Behandlung beide Reaktionen ein negatives Resultat ergaben, es handelte sich um ausgebreitete gummöse Prozesse an der Haut bei einem kachektischen, 45 Jahre alten Individuum im zweiten Jahre nach der Infektion, trat unter Hg-Salvarsanbehandlung, die wir noch durch eine Decoct. Zittmann-Kur unterstützten, ein Umschlagen beider Reaktionen ein und zwar war sowohl die Wassermannsche als auch die Pallidinreaktion schwach positiv. In einem zweiten Falle, wo gleichfalls vor der Behandlung beide Reaktionen fehlten, trat nach kombinierter Hg-Salvarsanbehandlung, unter welcher sich der körperlich sehr heruntergekommene Patient überraschend erholte, mit dem Umschlage der negativen Serumreaktion in eine komplett positive, auch die typische Pallidinreaktion auf.

Dieses Verhalten der Kutanreaktion läßt sich mit den Anschauungen Selleis über das Wesen der Lues maligna in Übereinstimmung bringen, indem dieser Autor annimmt, daß sich bei der Syphilis maligna die spezifischen Antikörper in ungenügender Menge bilden, und zwar kämen hier die in der Haut produzierten Antikörper in Betracht, was auch zur Folge



habe, daß sich der Prozeß in erster Linie in der Haut abspiele. Die Unfähigkeit der Haut, genügende Mengen Antikörper zu bilden, mache die Haut schutzlos gegen das Virus und der Zustand der Malignität trete ein. Anderseits hat Hecht als einer der ersten darauf aufmerksam gemacht, daß als ein häufiges Symptom der Lues maligna die fehlende Wassermannsche Reaktion anzusehen sei und diese Tatsache gleichfalls mit einer fehlenden Antikörperbildung in Zusammenhang gebracht.

In der Pallidinreaktion findet die Theorie Selleis eine Stütze durch die Annahme, daß durch den supponierten Mangel an Antikörpern in der Haut der negative Ausfall der Kutanreaktion erklärt werden könnte und gleichzeitig findet auch Hechts Beobachtung in dem Parallelismus beider Reaktionen bei der Lues maligna ihre Bestätigung.

Was das Verhalten der Pallidinreaktion bei der Lues hereditaria tarda betrifft, so ist die Reaktion hier in 100% der Fälle positiv, wobei ich bemerke, daß sich diese Resultate auf das Material der dermatologischen Klinik beziehen, diese Fälle also fast alle floride, gummöse Erscheinungen aufwiesen. Wie schon erwähnt, habe ich gerade bei diesen Fällen von Lues hereditaria tarda die intensivsten Pallidinreaktionen beobachtet, besonders ausgebreitete Erythemhöfe und häufig Nekropusteln längs der Impfschnitte.

Die Pallidinreaktion hat uns im Laufe zweier Jahre in einer großen Zahl der Fälle wertvolle Hilfe geleistet und sich auch zur Diagnose florider gummöser Prozesse innerer Organe brauchbar erwiesen. So z. B. in einem Falle, der eine junge, gravide Patientin betraf, bei der ein schmerzhafter Lebertumor konstatiert worden war und wo die Wassermannsche Reaktion positiv ausfiel. Die intensive Kutanreaktion ließ die Annahme eines gummösen Prozesses der Leber als wahrscheinlich erachten und die auf der chirurgischen Klinik Prof. Schloffer, welcher der Fall anfangs zugewiesen worden war, vorgenommene Probeexstirpation bestätigte bei der histologischen Untersuchung die Diagnose Gumma der Leber. In einem anderen Falle mit einer harten Geschwulst des Hodens bei positiver Kutan- und Serumreaktion. bei welchem trotzdem infolge völligen Versagens jeder

antiluetischen Behandlung die Exstirpation des Hodens wegen Verdachtes auf eine maligne Geschwulst erfolgte, ergab die histologische Untersuchung den typischen Befund eines Gummas. Anderseits führte das negative Resultat einer Pallidinreaktion bei einem Ambulanzpatienten mit Verdacht auf eine tertiärluetische Racheninfektion auf die richtige Diagnose Rhinosklerom, die dann mit den anderen klinischen Methoden bestätigt wurde. Interessant war ferner ein Fall, einen 14 Jahre alten Knaben betreffend, der wegen völliger Ertaubung auf Grund einer „schwachpositiven“ Wassermannschen Reaktion von der otiatrischen Klinik als Lues hereditaria tarda mit beiderseitiger Labyrinthaffektion auf unsere Klinik transferiert wurde. Die zweimal vorgenommene Pallidinreaktion ergab jedesmal ein völlig negatives Resultat. Nachdem ich bisher besonders bei unbehandelten Fällen von Lues hereditaria tarda niemals eine negative Kutanreaktion beobachtet hatte, wurde der Fall trotzdem von mir als solcher geführt, bis ich die Anamnese der Eltern erhielt, welche geeignet war, den Fall doch in anderem Lichte erscheinen zu lassen. Die Eltern, die strikte die Möglichkeit einer seinerzeit erworbenen Syphilis in Abrede stellten und außer dem erkrankten Sohne noch 6 gesunde Kinder im Alter von 12—1 Jahr besitzen, gaben an, daß der jetzt 14 Jahre alte, gut entwickelte, kräftige und bisher stets ganz gesunde Knabe vor kaum einem Jahre nach einer schweren Influenza an der Schwerhörigkeit erkrankte, welche zu der jetzt bestehenden völligen Taubheit geführt hat. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß es sich bei der schwachpositiven Serumreaktion mit Sicherheit um eine geringgradige unspezifische Hemmung gehandelt hat.

Was den Einfluß der Behandlung auf den Ausfall der Pallidinreaktion in den beiden ersten Stadien der Lues betrifft, so habe ich schon erwähnt, daß die Hg- oder Salvarsantherapie auf dieselbe nicht jene Wirkung ausübt, wie nach Noguchi und anderen Autoren auf den Ausfall der Luetinprobe. Wie aus meiner Tabelle ersichtlich ist, gab keiner der mit Hg oder Salvarsan bzw. kombiniert behandelten Fälle von Lues I und II eine positive Kutanreaktion.

Die Frage, ob eine intensive Behandlung die Pallidin-



reaktion zum Schwinden bringen kann, möchte ich vorläufig dahin beantworten, daß im allgemeinen die spezifische Therapie die einmal positive Reaktion wenig beeinflußt, doch habe ich mehrere Fälle beobachtet, bei welchen nach monatelanger intensiver Behandlung mit Hg und Salvarsan die Kutanreaktion bedeutend an Intensität abnahm und parallel mit der Abnahme der Fähigkeit des betreffenden Serums, die Hämolyse zu hemmen, die Pallidinreaktion auch nur noch den oben geschilderten Grad der „schwachen“ Reaktion aufwies. So zeigte ein Fall von Lues hereditaria tarda bei einem 12jährigen Mädchen, welches vor $1^1/_2$ Jahren bei bestehenden gummösen Prozessen der Nase und des harten Gaumens den intensivsten Grad der Pallidinreaktion und komplette Hemmung der Hämolyse durch viele Monate hindurch gezeigt hatte, jetzt nach wiederholter kombinierter Hg-Salvarsanbehandlung neben einer ganz geringen Hämolysehemmung bei Impfung mit einem gut ausgeprüften, äußerst wirksamen Pallidin eine angedeutete, schwache Reaktion.

Von Interesse ist nun das Verhalten der Pallidinreaktion zur Wassermannschen Reaktion. Wie aus der oben wiedergegebenen Zusammenstellung ersichtlich ist, ist die Pallidinreaktion sowohl bei Lues gummosa als auch bei Lues hereditaria tarda in 90—100% der Fälle positiv und scheint demnach der Wassermannschen Reaktion mindestens völlig gleichwertig.

Ein abschließendes Urteil über das Verhalten beider Reaktionen wird sich jedoch erst auf Grund eines großen Materials fällen lassen, da bei dem nicht zu häufigen Vorkommen der für den Vergleich in Betracht kommenden Fälle eine Beobachtungszeit von mehreren Jahren hiezu notwendig ist. Auf Grund meiner bisherigen Beobachtungen kann ich sagen, daß die beiden Reaktionen, Kutan- und Serumreaktion, in einer großen Zahl der Fälle parallel gehen, und in den meisten Fällen mit schwacher Pallidinreaktion auch die Wassermannsche Reaktion nur eine geringe Hemmung der Hämolyse ergab.

Fast niemals fand ich bei einem Falle von Lues gummosa oder Lues hereditaria tarda eine negative Kutanreaktion bei positiver Serumreaktion. Hingegen konnte ich, wie weiter unten



des Näheren ausgeführt ist, eine nicht unbeträchtliche Zahl von Fällen besonders mit Symptomen von Lues hereditaria tarda verzeichnen, wo bei positiver Pallidinreaktion die Wassermannsche Reaktion ein negatives Resultat ergab. Von besonderer Wichtigkeit ist meines Erachtens jedoch eine Beziehung der Kutanreaktion zur Wassermannschen Reaktion, die von Ascoli theoretisch schon in Betracht gezogen und als allergische Serumreaktion bezeichnet worden war, welche jedoch zuerst Müller und Stein bei der Nachprüfung unserer Methode der Kutanreaktion bei 10 Fällen festgestellt haben.

Ascoli nimmt an, daß das Auftreten einer positiven Wassermannschen Reaktion nach einer provokatorischen Salvarsaninjektion (Gennerich und Milian) bei luetischen Individuen, bei welchen die Syphilis wohl latent, aber nicht erloschen ist, nichts anderes ist als eine Form des von ihm als allergische Serumreaktion bezeichneten Phänomens, und daß die Resorption kleiner Mengen von Spirochaeten, welche durch das Salvarsan getötet wurden, genügte, die Wassermannsche Reaktion wieder hervorzurufen, da der Organismus bei fortgeschrittener Infektion und zur Zeit der Latenz sich im Zustand der Allergie befindet. Ascoli betont weiter, daß es möglicherweise mit dem Noguchischen Luetin gelingen könnte, direkt die allergische Serumreaktion hervorzurufen, und zwar leichter als mit einem künstlichen Mittel, wie es die provokatorische Salvarsaninjektion darstellt.

Müller und Stein konnten bisher bei etwa 20 Fällen das Umschlagen einer negativen Wassermannschen Reaktion in eine positive nach gelungener, positiver Kutanreaktion bei intrakutaner Impfung mit ihrem Drüsenextrakt nachweisen. Die beiden Autoren versuchten diese Tatsache folgendermaßen zu erklären. Entweder bewirkt die positive Impfstelle das Auftreten der Wassermannschen Reaktion oder sie facht die vorhandenen latenten Herde von neuem an. Dagegen sprechen jedoch zahlreiche Fälle mit positiver Kutanreaktion und negativer Serumreaktion. Im ersten Falle müßte auch mit dem Inokulationsherd die Wassermannsche Reaktion wieder schwinden, was Müller und Stein nur in einem Falle beobachten konnten. Man müßte weiters den Inokulationsherd

für eine echte luetische Effloreszenz halten, wofür weder klinisch, noch histologisch Anhaltspunkte vorhanden sind, und andererseits machen so geringe Herde nicht so starke Reaktionen. Eine andere Erklärung wäre die, daß durch die Inokulation latente Herde zur Aktivität gebracht werden, wie das bei der Trichophytie (Stein) und Tuberkulose bekannt ist. Doch es läßt sich nicht feststellen, welcher Art die supponierten, wieder entfachten Lebensäußerungen der latenten Herde sind, da pathogene und reaginogene Wirkung nicht zusammengehen müssen. So findet man oft positive Wassermannsche Reaktion bei klinisch jahrelang völlig latenter Lues, so daß man annehmen muß, daß die Spirochaeten ohne Erscheinungen zu machen Reagine bilden können.

Auf Ascolis Anregung hin haben weiters Faginoli und Fisichella 10 Patienten mit negativer Serum- und positiver Luetinreaktion untersucht, konnten jedoch nur in einem Falle die allergische Serumreaktion konstatieren. Hingegen gelang es Schmitter bei 13 Fällen den Umschlag der negativen Wassermannschen Reaktion in eine positive nach erfolgreicher Luetinimpfung festzustellen.

Ich selbst konnte die allergische Serumreaktion bei zwei geeigneten Fällen in typischer Weise nachweisen. Der erste Fall betraf eine etwa 30 Jahre alte Wöchnerin auf der pädiatrischen Klinik Prof. Epstein, welche ein gesundes Kind geboren hatte. Die Serumreaktion hatte bei Mutter und Kind ein negatives Resultat ergeben. Die Untersuchung der Mutter auf der otorhinologischen Klinik ergab neben einer chronischen Rhinitis, Ulzera in der Nase mit Perforation des Septums. Die vorgenommene Pallidinreaktion ergab ein hochpositives Resultat. 14 Tage später zeigte die neuerdings angestellte Wassermannsche Reaktion komplette Hemmung der Hämolyse. 6 Wochen darauf, die Patientin war inzwischen einer sehr milden Hg-Inunktionskur unterzogen worden, sie hatte im ganzen etwa 40 *g* Hg eingerieben, war die Wassermannsche Reaktion wieder völlig negativ.

Der zweite Fall betraf eine 25 Jahre alte Patientin der Augenklinik Prof. Elschnig, welche neben einer Keratitis parenchymatosa, typische Hutchinsonsche Zähne und völlige



Ertaubung als Symptome ihrer Lues hereditaria tarda aufwies. Die Wassermannsche Reaktion war negativ, die Pallidinreaktion hochpositiv. 9 Tage später begann die Serumreaktion deutlich positiv zu werden und war zwei Wochen nach erfolgter Pallidinimpfung komplett (+++) positiv. Die Patientin blieb hierauf durch weitere vier Wochen unbehandelt und da zeigte es sich, daß jetzt nach 4 Wochen die Wassermannsche Reaktion bis auf eine geringe Spur wieder negativ geworden war.

Ich glaube auch im ersten Falle annehmen zu können, daß das Wiedernegativwerden der Serumreaktion nicht als Behandlungseffekt anzusehen ist, da die Menge des bei der Inunktionskur verbrauchten Hg kaum 40 *g* betrug und erfahrungsgemäß so geringe Mengen eingeriebenen Hg das Schwinden einer positiven Wassermannschen Reaktion nicht bewirken. Ich konnte also im Gegensatz zu Müller und Stein in beiden meiner Fälle mit allergischer Serumreaktion ein Abklingen derselben nach etwa 4—6 Wochen konstatieren.

Die günstigen Resultate, die mit der Pallidinreaktion bei dem Materiale unserer Klinik an den Fällen mit Lues gummosa und Lues hereditaria tarda erzielt wurden, Resultate, welche durch die Spezifizität der Reaktion und durch das Beschränktbleiben derselben auf die beiden eben genannten Stadien, diese Methode der Kutanreaktion als klinisch besonders brauchbar erscheinen ließen, veranlaßten mich, die Pallidinreaktion auch an anderem als dem venerischen Krankenmaterial zu versuchen.

Dem Interesse und dem besonderen Entgegenkommen des Vorstandes der Augenklinik, Prof. Elschnig, habe ich es zu danken, daß es mir ermöglicht wurde, systematisch durch längere Zeit hindurch die Pallidinreaktion bei den auf Lues verdächtigen Fällen der Klinik Elschnig anzustellen. Ich habe in der folgenden Tabelle die Resultate von 100 von mir mit Pallidin geimpften Fällen mit verschiedenen Augenerkrankungen verzeichnet und zum Vergleiche die mir von der Augenklinik zur Verfügung gestellten Untersuchungsresultate der Wassermannschen Reaktion hinzugefügt. Diese Zusammen-



stellung zeigt vor allem, daß die Resultate beider Reaktionen im großen und ganzen übereinstimmen, daß aber die Pallidinreaktion bei den Fällen mit Keratitis parenchymatosa also Lues hereditaria tarda der Wassermannschen Reaktion an Zahl der positiven Ausschläge auffallend überlegen war. In dem Falle von Zyste am oberen Orbitalrand, welche den Eindruck eines Gummas erweckte und wo die hochpositive Wassermannsche Reaktion den Verdacht auf einen gummösen Prozeß verstärkte, war die völlig negative Pallidinreaktion insofern von diagnostischem Wert, daß sie mit größter Wahrscheinlichkeit das Vorhandensein eines Gummas ausschloß, eine Annahme, welche durch die nachträgliche Untersuchung der Patientin gerechtfertigt wurde, indem sich bei derselben am Genitale zwei frisch abgeheilte Primäraffekte mit beiderseitiger hochgradiger Skleradenitis inguinalis fanden, Symptome, die den positiven Ausfall der Wassermannschen Reaktion erklärten. Wie in allen Fällen, ist auch hier der Wert der Pallidinreaktion in der Einschränkung der Diagnose in diesem Falle durch den negativen Ausfall der Reaktion gelegen, indem ein positives Resultat der Kutanreaktion auf einen floriden Herd von tertiärer Lues hinweist, der negative Ausfall das Bestehen einer floriden Lues gummosa erfahrungsgemäß mit größter Wahrscheinlichkeit ausschließt. Von Bedeutung ist auch die Tatsache, daß Fälle von Keratitis parenchymatosa mit anderen klinisch typischen Symptomen von Lues hereditaria tarda bei negativer Wassermannscher Reaktion intensive Pallidinreaktion gaben. Einer dieser Fälle war es auch, der das oben beschriebene Phänomen der allergischen Serumreaktion zeigte (s. umstehende Tabelle).

Müller und Stein haben auf Grund unserer Versuche einer Kutanreaktion bei Syphilis eine Nachprüfung unserer Resultate mit der Fischerschen Methode der Organextraktbereitung unternommen. Da die Extrakte aus Lungen und Lebern mit der Zeit an Wirksamkeit einbüßten, stellten die beiden Autoren sich ihre nach der von uns angegebenen Methode verarbeiteten Extrakte aus Nebennieren und später aus Lymphdrüsen syphilitischer Föten dar, Organe, welche ebenfalls einen großen Spirochaetenreichtum aufweisen, infolge dessen die frisch

bereiteten Extrakte im Ultramikroskop zahlreiche unbewegliche Spirochaeten erkennen lassen. Filtrate der wirksamen Extrakte erwiesen sich nach Filtration durch Reicheltfilter beinahe unwirksam, durch Berkefeldfilter filtriert wurden sie meist erheblich abgeschwächt.

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	Pallidinreaktion		Wassermannsche Reaktion	
		positiv	negativ	positiv	negativ
Ablatio retinae. . . .	4	0	4	0	4
Argyll Robertson . .	1	0	1	0	1
Atrophia nerv. opt. .	8	3	5	2	6
Atrophia postneurit. .	1	0	1	0	1
Augenmuskelstärkung	2	0	2	0	2
Blenorrh. sacc. lacr. .	4	0	4	0	4
Blicklähmung	1	0	1	0	1
Conjunct eczemat. . .	1	0	1	0	1
Cyclitis	1	1	0	1	0
Cyste des ob. Augenlides (Lg-Verdacht)	1	0	1	1	0
Glaukom	4	0	4	0	4
Herpes corneae . . .	1	0	1	0	1
Hemianopsie	1	0	1	0	1
Iritis	2	0	2	0	2
Iridozyklitis	20	4	16	4	16
Keratitis disciform. .	1	0	1	0	1
Keratitis parenchym.	20	12	8	6	14
Keratokonjunktivitis .	1	0	1	0	1
Myopia	1	0	1	0	1
Neuritis retrobulb. . .	1	0	1	1	0
Opacit. corp. vitr. . .	1	0	1	0	1
Ophthalmoplegie ext.	1	0	1	1	0
Papillitis	5	1	4	1	4
Retinitis	2	1	1	0	2
Retinochorioiditis . .	8	1	7	1	7
Skleritis	3	0	3	1	2
Sympath. Ophthalmie	1	0	1	0	1
Tumor cerebri . . .	1	0	1	0	1
Tumor papillae . . .	1	0	1	0	1
Ulc. corneae	1	0	1	0	1

Extrakte aus Lungen und Lebern, welche unzpezifische Reaktionen gaben, konnten die Autoren durch Ätherausschütteln derselben viel spezifischer gestalten, indem sie die nichtspezifische Komponente dieser Extrakte auf den Lipoidgehalt derselben bezogen.

Müller und Stein fanden etwa den dritten Teil der Extrakte brauchbar. Im allgemeinen war die Güte des Extraktes

vom Spirochaetengehalt abhängig. Ausnahmsweise erhielten sie trotz zahlreicher Spirochaeten minderwertige Extrakte. Manche Extrakte waren schon nach Wochen unbrauchbar.

Müller und Stein impften ausschließlich intrakutan.

Das Kriterium der positiven Reaktion ist nach ihren Untersuchungen nicht wie beim Luetin eine Papel, sondern ein scharf begrenzter roter Hof mit einem Infiltrat von verschiedener Größe. Den Höhepunkt der Reaktion beobachteten sie so wie ich, am 2. bis 3. Tage.

Die Reaktion ist manchmal handtellergroß, manchmal deutliche Lymphangitis sichtbar, und es kann bis zu zentralem, nekrotischem Zerfall des Infiltrates kommen. Die Pseudoreaktionen bei nicht luetischen Individuen dauern nur 24 Stunden, der Erythemhof ist etwa kronengroß und verschwindet fast spurlos, während die langsam sich zurückbildenden spezifischen Reaktionen durch das Infiltrat und den dadurch erzeugten Farbenton genügend charakterisiert sind. Während Müller und Stein mit dem Noguchischen Luetin gleich anderen Autoren wie Nobl und Fluß, Kämmerer, Boas und Ditlevsen bei 4 Fällen gleichsinnige Reaktionen mit dem Kontroll-Normalnährboden-Extrakt erhielten, zeigte nur ein Lymphdrüsen-Kontroll-Extrakt ähnliche Reaktionen wie der luetische Drüsenextrakt, doch konnten Müller und Stein diesen Befund bei einer großen Zahl von Kontrollextrakten nicht mehr erheben, so daß sie zur Annahme gelangten, daß der betreffende Extrakt möglicherweise von einem luetischen Individuum stammte. So wie ich erhielten Müller und Stein negative Resultate bei Impfungen Tertiärluetischer mit atrophischer, kachektischer Haut und bei Individuen mit gummösen Periostitiden.

Müller, der schon im Jahre 1909 den Umschlag einer negativen Serumreaktion in eine hochpositive bei Superinfektion eines Latentgummösen beobachten konnte, hat mit Stein zusammen als erster die von Ascoli theoretisch erwogene allergische Serumreaktion, wie oben des näheren beschrieben, an 20 Fällen nachgewiesen.

Die Resultate der Impfungen von Müller und Stein ergeben sich aus nachstehender Tabelle:



Stadium der Erkrankung	Zahl der Fälle	Resultat		
		deutlich	schwach (zweifelh.)	negativ
Lues I W. R. positiv . . .	32	—	4	28
W. R. negativ . . .	31	—	2	29
Lues II	113	—	3	110
Lues III oberflächlich . . .	14	11	2	1
tief	33	30	2	1
Lues maligna	9	8	1	—
Lues hereditaria tarda . . .	13	11	1	1
Lues lat. frühlatent bis 5a .	25	—	1	24
spätlatent	31	—	2	29
tertiärlatent . . .	14	13	—	1
Lues cerebrospinalis	12	3	1	8
Gefäßlues	14	2	2	10
Tabes	19	—	1	18
Paralysis progr.	40	—	2	38
Kontrollen	140	—	3	137

Die Impfergebnisse Müller und Steins stimmen mit den meinigen völlig überein, so wie ich haben die beiden Autoren bei Lues I und II niemals typische Reaktionen beobachtet, die geringe Zahl zweifelhafter Reaktionen möchte ich durch die Verschiedenheit der Impfmethode (Intrakutanimpfung) erklären.

So wie ich, fanden Müller und Stein die Kutanreaktion in fast 100% der Fälle von Lues gummosa und Lues hereditaria tarda. Bei Lues cerebrospinalis und Gefäßlues scheint die Kutanreaktion ziemlich selten positiv zu sein, eine Tatsache, die auch ich bestätigen konnte. Negativ fanden ferner die beiden Autoren die Reaktion bei metaluetischen Erkrankungen bei der progressiven Paralyse und Tabes dorsalis gleichfalls in Übereinstimmung mit meinen Beobachtungen.

Müller und Stein haben niemals bei Nichtluetikern und Gesunden Kutanreaktionen mit ihren Organextrakten beobachtet und betonen die hohe Spezifizität der in ihrem Auftreten und Aussehen ganz charakteristischen Hautreaktion.

Ich glaube auf Grund meiner Erfahrungen mit der Pallidinreaktion sagen zu dürfen, daß die Reaktion ein konstantes Phänomen bei der Lues gummosa und Lues hereditaria tarda darstellt. Dadurch, daß die Reaktion auf diese beiden Stadien beschränkt ist, bildet sie eine wertvolle Ergänzung der Wassermannschen Reaktion, indem sie anscheinend für diese

beiden Formen der Syphilis spezifisch ist, gegenüber der Serumreaktion demnach die Diagnose Lues begrenzt und vielleicht dadurch, daß sie in Fällen dieser Stadien noch vorhanden ist, bei denen die Komplementablenkung ein negatives Resultat ergibt, der Wassermannschen Reaktion direkt überlegen ist.

Die Pallidinreaktion ist nach meinen an einer großen Zahl von Kontrollimpfungen gesammelten Erfahrungen spezifisch und erfüllt hiemit vollkommen diejenige Bedingung, welche an eine verwendbare klinische Methode einer diagnostischen Kutanreaktion für Syphilis gestellt werden muß.

Was nun das Wesen der Pallidinreaktion betrifft, so bedarf diese Frage zu ihrer endgültigen Beantwortung noch eingehender experimenteller Studien.

Wenn man in dieser Richtung die bisherigen Ergebnisse über das Wesen der Hautreaktionen bei der Syphilis zur Lösung dieses nicht nur theoretisch interessanten, sondern auch praktisch wichtigen Problems heranzuziehen versucht, so stößt man auf ein nicht unerhebliches Tatsachenmaterial, welches geeignet erscheint zur Klärung der Frage über den Mechanismus der Kutanreaktionen bei Lues in mancher Beziehung beitragen zu können.

Vor allem gehören hieher die bedeutsamen Versuche von Finger und Landsteiner, welche eine völlige Änderung in der Anschauung über die Haftbarkeit syphilitischen Virus in den verschiedenen Perioden der Syphilis bewirkten. Ihnen gelang es, mit frischem, nicht abgetötetem luetischen Material ganz charakteristische Impfeffekte bei Syphilitikern der sekundären und tertiären Periode zu erzielen und damit die bisher allgemein gültige Ansicht zu widerlegen, daß infolge einer in den sekundären und tertiären Stadien eingetretenen Immunität das Auftreten von syphilitischen Veränderungen an den betreffenden luetischen Individuen nach Impfung niemals gelinge. Finger und Landsteiner konnten zeigen, daß Sekundärluetiker auf Impfung mit frischen, luetischen Produkten mit der Bildung papulöser Effloreszenzen, Tertiärluetiker mit dem Auftreten gummaähnlicher Ulzerationen an der Impfstelle antworten.

Für diese äußerst wichtige Beobachtung bei tertiärluetischen Individuen gaben die beiden Autoren folgende Erklärung. Die Haut des Tertiärluetikers reagiert auf Superinfektion mit intensiven Erscheinungen, weil dieselbe sich in einem Zustande geänderter und verstärkter Reaktion befindet; die Giftwirkung kann sich hier selbst durch ein sofort auftretendes, örtlich umschriebenes, toxisches Erythem äußern, dessen Zusammenhang mit dem syphilitischen Virus sich sicher erweisen ließ. Vielleicht handelt es sich bei dieser Reaktion an der Haut Tertiärluetischer um eine „Überempfindlichkeit", wie sie bei anderen chronischen Infektionskrankheiten, der Tuberkulose und dem Malleus als Tuberkulin = bzw. Malleinreaktion in Erscheinung tritt.

Finger und Landsteiner haben auf Grund dieser wichtigen Beobachtungen eine Erklärung der Eigenart der gummösen Veränderungen zu geben versucht. Da für die Ansicht, daß ein Formwechsel des Krankheitserregers das charakteristische Bild der tertiärsyphilitischen Produkte bedinge, kein Beweis erbracht ist, kamen die beiden Autoren zu dem Schlusse, daß die geänderte und verstärkte Reaktion des spätsyphilitischen Organismus auf das spärlich vorhandene Virus oder dessen Produkte die Eigenart der tertiärsyphilitischen Prozesse bedinge und stellten diese Erscheinung in Parallele mit den Beobachtungen Behrings, v. Dungerns, v. Pirquets und Schicks, Kretz' u. a. über Überempfindlichkeit bei anderen chronischen Infektionskrankheiten.

Ehrmann gelang es einmal unter 4 Fällen bei seinen Versuchen über Superinfektion bei einem Falle von tertiärer Lues ein zentral zerfallendes Infiltrat zu erzielen, welches nach einer kurzen Periode entzündlicher Hauthyperämie auftrat. Ehrmann kam bei seinen Autoinokulationsversuchen zu dem Resultat, daß es sich hier ähnlich wie bei der Vakzine um eine eigentümliche Reaktion des schon infizierten Organismus handle, um eine Überempfindlichkeit der syphilitischen Mengen nach der Art der v. Pirquet Hautallergie, die sich durch ein stark verkürztes Inkubationsstadium und durch rudimentäre Entwicklung der Papeln charakterisiert.

Neisser gelangte bei seinen Versuchen über Superinfek-



tion am Menschen in der tertiären Periode zu der Ansicht, daß sich der Gesamtorganismus im Spätstadium der Syphilis mit oder ohne manifesten Erscheinungen im Stadium der Umstimmung (Allergie nach v. Pirquet) und Anergie (nach Siebert die Unempfänglichkeit gegen Neuinfektionen) befinde. Die inokulierte Region ist im Spätstadium fast frei von Anergie aber noch nicht von Umstimmung; der übrige Körper steht unter dem Einflusse der Anergie und Umstimmung. Bei Inokulation entsteht in dieser Periode der Syphilis eine primäre Induration mit nachträglicher tertiärer Ulzeration, keine Allgemeinerscheinungen.

Jadassohn hat für das Finger-Landsteinersche Experiment folgende Erklärung zu geben versucht. Auf tertiärsyphilitischen Individuen hält sich die mit dem frischen Material eingebrachte Spirochaete, die darinnen sehr zahlreich vorhanden ist, nicht. Die größte Zahl der Pallidae geht durch die größere Resistenz (Immunität) oder durch die bakteriologischen Kräfte des Tertiärluetikers zugrunde. Nur die widerstandsfähigen Spirochaeten halten sich und vegetieren in der dem Tertiärluetiker zukommenden Proportion weiter. Die Endotoxine (nach Thalmann) bedingen dann allein oder zusammen mit den Antikörpern das toxische Erythem. Das Kontrollexperiment Finger und Landsteiners spricht nicht gegen diese Annahme, da bei der Abtötung außerhalb des Körpers das Mikrobeneiweiß verändert werde. Man könnte aber auch daran denken, daß die frisch eingebrachten Spirochaeten virulenter sind als die eigenen an die Antikörper gewöhnten und so wegen der größeren Virulenz die akute Reaktion bedingen. Sehr treffend ist die Erklärung des Pseudoschankers durch Jadassohn. Die bei Individuen der tertiären Periode der Lues, die sich im Zustande der Umstimmung befinden, eingeimpften Spirochaeten vermehrten sich nicht oder nur unbedeutend und bedingen im Sinne Fingers und Landsteiners ein tertiäres Produkt.

Nach Jadassohn bestehen zwischen der Zahl der Erreger und der Natur der syphilitischen Produkte ähnliche Verhältnisse wie bei der Tuberkulose (miliare Tuberkulose und Lupus), Lepra und den Trichophytien. Jadassohn glaubt nicht wie

Finger, daß die Art der Gewebsreaktion bei Tertiärluetikern als der Ausdruck einer Überempfindlichkeit anzusehen ist, sondern als eine heftige Reaktion einhergehend mit einem chronischen, zu langsamer Degeneration geneigten Granulationsprozeß bei spärlich vorhandenem Infektionserreger.

Wassermann versucht das Experiment von Finger-Landsteiner mit der Annahme zu erklären, daß es zu einer lokalen Bildung von Antikörpern und einer rascheren Bildung derselben im infizierten Organismus bei Neuzufuhr des betreffenden Infektionsstoffes komme. Das Zusammentreffen von Antigen und Antikörpern führe zu einer lokalen Gewebsreizung, bei der die Leukozyten eine hervorragende Rolle spielen.

In jüngster Zeit hat nun Noguchi als erster den Beweis erbracht, daß es auch nach Impfungen mit abgetötetem Spirochaetenmaterial gelingt, papulöse und auch gummaähnliche Veränderungen besonders bei Individuen in den Spätstadien der Syphilis zu erzeugen.

Neben Noguchi selbst, der die Luetinreaktion als ein echtes Allergiephänomen der Haut auffaßt, haben bisher vor allem Baermann und Heinemann und speziell Nakano auf experimentellem Wege sich mit dem Wesen der Kutanreaktion bei der Syphilis befaßt.

Baermann und Heinemann nehmen im Sinne Wolff-Eisners an, daß spezifische Aufschlußkörper (Lysine) die inokulierten Spirochaetentrümmer zur Aufschließung bringen und die freiwerdenden Endotoxine die Reaktionserscheinungen auslösen. Die Herxheimersche Reaktion ist nach der Ansicht der beiden Autoren eine vorübergehende Steigerung des lytischen Prozesses, ein Freiwerden von Endotoxinen (nach Thalmann) durch die Hg- oder Salvarsanbehandlung.

Nach Baermann und Heinemann sind schließlich die luetischen Effloreszenzen in jeder Form nichts anderes als der Ausdruck eines dauernden Aufschließungsprozesses, der nach Virulenz des Erregers und mehr oder minder intensiver Produktion und Verankerung des Lysins das differente Bild von der einfachen Makel bis zur Nekrose bedinge.

Nach den Anschauungen dieser Autoren ist die Luetinreaktion in den ersten Stadien positiv wegen der Lysinproduk-



tion. Im 3. Stadium erzeuge die zelluläre Immunität Reaktionsstoffe, welche die in den Körper eingebrachten, leicht zugänglichen und toten Spirochaeten ohne weiteres aufschließen. Der Unterschied im Wesen der Wassermannschen und der Kutanreaktion besteht nach Baermann und Heinemann darin, daß bei ersterer nur die humoralen Reaktionskörper, bei der Luetinreaktion beide Immunitätsformen für die Reaktion verwendbar sind.

Nakano, der die Kutanreaktion bei Syphilis ebenfalls für ein echtes anaphylaktisches Phänomen ansieht, hat zur Begründung seiner Annahme diesbezüglich zahlreiche Versuche angestellt. Er hat nichtsyphilitische Individuen subkutan mit 1 cm^3 Luesleberextrakt vorbehandelt und nach 10 Tagen intradermal 0·05 cm^3 desselben Extraktes injiziert. Es trat darauf Fieber bis über 39 Grad auf, lokal reagierten die betreffenden Patienten besonders am 3. Tage mit einer Induration, welche am 6. Tage schwächer zu werden begann und nach 10—15 Tagen verschwunden war. Die mit normalem Extrakt injizierten Stellen zeigten keine Veränderung.

Bei Meerschweinchen trat nach der Reinjektion des Luesleberextraktes als Symptom der Anaphylaxie Knoten- und Abszeßbildung auf, bei Kaninchen typische Anaphylaxie.

Auch Anaphylatoxinbildung gelang Nakano beim Digerieren von Serum besonders Tertiärsyphilitischer durch mehrere Stunden. Nach intravenöser Injektion des Serums trat dann bei Meerschweinchen typische Anaphylaxie auf.

Faginolli und Fisichella sind gleichfalls der Ansicht, daß es sich bei der Luetinreaktion um eine anaphylaktische Reaktion handelt. Den näheren Mechanismus der Reaktion könnte man mit der Wolf-Eisnerschen Lysintheorie erklären, nach welcher die Luetinreaktion durch im Blute kreisende Antikörper zustande käme. Durch Lyse des bei der Impfung eingeführten spezifischen Antigens mit Hilfe der Antikörper würden Toxine frei werden, die das Auftreten der Kutanreaktion bedingen.

Müller und Stein sehen in der Kutireaktion bei Syphilis den Ausdruck einer Umstimmung der Gewebe bei Luetikern speziell bei Tertiärluetikern gegenüber gewissen (Eiweiß?) Sub-



stanzen. Die Eiweißsubstanzen müssen nicht mit den Spirochaeten oder deren Produkten in Zusammenhang stehen, doch finden sie sich vor allem in spirochaetenreichen Geweben und Nährböden. Müller und Stein vergleichen diese Verhältnisse mit denen der Antigene bei der Wassermannschen Reaktion, die ebenfalls in normalen Geweben vorhanden sind, in den spirochaetenreichen Organen luetischer Foeten jedoch in viel höherem Maße sich vorfinden.

Ich habe bei meinen Untersuchungen über das Wesen der Pallidinreaktion vor allem Gewicht darauf gelegt, den Nachweis zu erbringen, daß die Wirksamkeit der Impfflüssigkeit an die Spirochaeta pallida oder ihre Stoffwechselprodukte beziehungsweise an das durch sie veränderte Organeiweiß gebunden ist.

Zu diesem Zwecke habe ich zahlreiche Lungen nicht syphilitischer Neugeborener nach der Fischerschen Methode verarbeitet.

Niemals konnte ich mit einem solchen Normalextrakte eine Kutanreaktion bei Syphilitikern oder anderweitig kranken Individuen erzielen. Stets war die Wirksamkeit des Extraktes an die Anwesenheit der Spirochaeta pallida gebunden und von den zahlreichen Lungen syphilitischer Foeten und Neugeborenen, deren Lunge nicht die Veränderungen der Pneumonia alba aufwies und bei denen die Spirochaeta pallida im frischen Aufstrich oder im Levaditipräparate der betreffenden Lunge fehlte, gelang es niemals einen Extrakt zu gewinnen, der eine typische Kutanreaktion mit der von mir geübten Technik hervorgerufen hätte. Hingegen erwiesen sich etwa 10 Extrakte aus spirochaetenhaltigen Lungen mit den Symptomen der Pneumonia alba in gleicher Weise brauchbar und das aus diesen 10 Lungen hergestellte Pallidin gab die für die Lues gummosa und Lues hereditaria tarda so charakteristischen Kutireaktionen. Diese Extrakte zeigten oft auch noch nach Monaten im Dunkelfeld verschiedene zahlreiche unbewegliche Spirochaeten. Daß die Spirochaeta pallida bzw. das durch sie veränderte Organeiweiß die Reaktion bedingt, beweist ferner der Umstand, daß bei scharfem Zentrifugieren die klare, über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit als Impfstoff nicht verwendbar ist.



Bei meinen Versuchen über die Brauchbarkeit anderer Organe syphitischer Foeten und Neugeborenen habe ich wie Müller und Stein gefunden, daß die Nebennieren und Drüsen, welche meistens gleichfalls große Mengen Spirochaeten enthalten, sehr brauchbare Extrakte lieferten. Ich habe bei weiterem Suchen nach wirksamen Extrakten spirochaetenreiche Primär- und Sekundärprodukte also auch Primäraffekte und Papeln nach der Fischerschen Methode der Extraktbereitung verarbeitet und gleichfalls Extrakte erhalten, die nur bei den beiden erwähnten Stadien der Syphilis die charakteristische Kutanreaktion gaben. Hingegen mißlangen mehrere Versuche mit Extrakten aus Lymphdrüsen des Primärstadiums, wahrscheinlich infolge zu geringen Spirochaetengehaltes.

Ebenso gelang es mir nicht, aus der Leber brauchbare Extrakte zu gewinnen. Entweder gaben diese Leberextrakte überhaupt keine Kutanreaktion oder zeigten bei intrakutaner Einverleibung unspezifische Wirkung. Ich habe seinerzeit die im Lebergewebe enthaltenen Gallenbetsandteile für diese unspezifischen Reaktionen verantwortlich gemacht, und Müller und Stein sind einer ähnlichen Ansicht, indem sie Lipoide als Ursache der unspezifischen Wirkung solcher Extrakte ansahen. Ihnen gelang es auch durch Entfernen der Lipoide mittels Ätherausschüttelung, diese Extrakte spezifischer zu gestalten.

Tatsache ist, daß zell- und blutreiche Organe wie Leber und Milz sich nicht zur Herstellung brauchbarer Organextrakte eignen, daß es dagegen aus gewebsärmeren Organen wie es vor allem die Lungen sind, stets gelingt, wirksame Extrakte herzustellen, insoferne diese die typischen Veränderungen der Pneumonia alba zeigen und zahlreiche Spirochaeten enthalten. Fischers Verdienst ist es, statt der bisher meist verwendeten Leberextrakte den Extrakt aus Pneumonia alba-Lungen verwendet zu haben, die wie schon Fischer erwähnt hat, oft fast völlig aus Spirochaetenkonvoluten bestehen. Durch die von Fischer angegebene Methode der Organextraktbereitung ist die Möglichkeit gegeben worden, für die Kutanreaktion bei Syphilis brauchbare Extrakte herzustellen, die gegenüber den bisherigen mit Organextrakten vorgenommenen Impfversuchen zum Zwecke der Erzielung von Hautreaktionen bei syphilitischen

Individuen spezifische und ganz typische Kutanreaktionen hervorrufen.

Gegenüber der Beobachtung Müller und Steins, daß die Extrakte häufig nach einer Zeit an Wirksamkeit einbüßen, muß ich betonen, daß meine Extrakte sich unverändert wirksam erhielten, auch Extrakte, deren Herstellungstermin ein Jahr zurückdatierte. Es ist nicht unmöglich, daß der Unterschied der Sterilisierungsmethode eine nicht unwesentliche Rolle dabei spielt, indem ich durch eine Stunde lang den fertigen Extrakt bei 60 Grad erhitzte, während Müller und Stein sich damit begnügten ihre Extrakte mehreremal durch kurze Zeit hindurch auf 56 Grad zu erhitzen. Eine Abschwächung der Wirkung meiner Extrakte durch die geschilderte Form der Erhitzung konnte ich im Gegensatz zu Müller und Stein nicht beobachten.

Mit Rücksicht auf die Versuche von Boas und Ditlevsen und Burnier, von welchen die beiden ersten Autoren mit Gonokokken-, Staphylokokken- und Kolibazillusemulsionen die gleichen Reaktionen bei Tertiärluetischen erhielten, wie mit Luetin, Burnier mit Tuberkulin aus dem Institute Pasteurs und mit Staphylokokkenvakzine manchmal sogar stärkere Reaktionen als mit dem Luetin bei Individuen mit Lues gummosa beobachten konnte, habe ich bei Patienten mit Lues gummosa und positiver Pallidinreaktion ähnliche Versuche mit Tuberkulin (Koch), Gonokokkenvakzine, Pyozyanase und verschiedenen Normalextrakten angestellt, indem ich zu gleicher Zeit außer mit dem Pallidin mit den verschiedenen Impfflüssigkeiten nach der von mir geübten kutanen Methode Impfungen an der Haut des Oberarmes anlegte.

Ich konnte mich stets von der Spezifizität der Pallidinreaktion überzeugen, niemals zeigte eine der zahlreichen mit verschiedenen Impfflüssigkeiten geimpften Hautstellen die für die Pallidinreaktion typischen Hautveränderungen, die Bildung des Infiltrats mit dem charakteristischen Erythemhof innerhalb 36—48 Stunden. Als Beweis dafür möchte ich folgende 2 Versuche anführen, die zu gleicher Zeit angestellt wurden.

Eine Patientin mit Lues gummosa latens, die vor einem Jahr typische hochgradige Pallidinreaktionen gegeben hatte,



zeigte jetzt nach völliger Abheilung ihrer Gummen eine schwache aber deutliche Reaktion, die, wie schon erwähnt, darin bestand, daß das Infiltrat nur um die 4 Impfstriche in schmalen Streifen (siehe Abbildung) angeordnet war, ohne daß dieselben zu einem Herd konfluierten. Daneben wurden die gleichen Impffiguren mit Gonokokkenvazkine, Tuberkulin und Pyozyanase angelegt. Keine dieser genannten Impfungen zeigte die mit Pallidin erzielte, charakteristische, wenn auch schwache Reaktion, welche durch 1 Woche lang anhielt. Als zweites Beispiel führe ich einen Patienten mit schwerer, seit drei Jahren bestehender, völlig unbehandelter Lues an, der den höchsten Grad der Pallidinreaktion zeigte, papulöses Infiltrat mit Nekrose der Impfstriche und einen etwa 5 Kronen großen Erythemhof (siehe Abbildung), ein Patient, bei dem also die Überempfindlichkeit der Haut sehr stark ausgesprochen war. Nach Abläuf der akutesten Reaktionserscheinungen wurden am anderen Oberarme folgende Impfstellen angelegt. Impfung mit einem 2. Pallidinextrakte, um zu sehen, ob wieder die Pustelreaktion auftritt. Daneben wurden Impfungen mit Normalextrakt, Pyozyanase und Tuberkulin in der gleichen Weise gesetzt.

Nach 36 Stunden zeigte die Paillidin II-Impfstelle die gleiche Umwandlung der Impfstriche in Nekropusteln und einen 5 Kronen großen Erythemhof wie bei der Impfung mit dem Pallidin I, von den Kontrollimpfstellen waren alle völlig reaktionslos bis auf die Tuberkulinimpfung, welche eine geringe Rötung der Impfstriche zeigte. In keinem Impfstriche der Kontrollimpfstellen war eine Andeutung von Nekropustelbildung zu erkennen.

Die Befunde von Boas und Ditlevsen und Burnier können aus folgenden Gründen keine Anwendung auf die Impfung mit Pallidin finden. Bei der Impfung mit Luetin handelt es sich um intrakutane Impfung von auf künstlichen Nährboden gewachsenen Spirochaeten und das Kriterium der Luetinreaktion ist eine Papel beziehungsweise Pustel. Bei der Pallidinreaktion werden Organspirochaeten und Organeiweiß kutan verimpft und die typische Reaktion ist charakterisiert durch ein Infiltrat um die Impfstriche und vor allem durch einen in der größten Zahl der Fälle vorhandenen Erythemhof.



Aus den vorgenommenen Impfversuchen mit verschiedenen Bakterien- und Kontrollorganextrakten geht mit Sicherheit die Tatsache hervor, daß es nur mit dem Pallidinextrakt gelingt, die von mir beschriebene charakteristische Kutanreaktion hervorzurufen, indem ich auch bei tertiärluetischen Individuen mit höchster Empffindlichkeit für das Pallidin, niemals die der Pallidinreaktion typische Hautveränderung mit anderen Impfflüssigkeiten konstatieren konnte.

Im übrigen hat Kämmerer für ein ähnliches Phänomen wie das der spezifischen Reaktionen bei Tertiärluetikern mit Bakterienextrakten, nämlich für das Mitreagieren der Kontrollseite bei starken Luetinreaktionen eine Erklärung zu geben versucht. Es kommt nämlich im allgemeinen nach mechanischen Reizungen der Haut, vor allem bei gleichzeitigen allergischen Prozessen leicht zu allergischen Manifestationen auch an den gereizten Stellen. Gewisse Exantheme akuter Infektionskrankheiten, welche wahrscheinlich gleichfalls als anaphylaktische Phänomene aufgefaßt werden müssen zeigen diesse Verhalten nach mechanischen Reizungen. Als Beispiel führt Kämmerer die Variola an, wo besonders an irritativen Hautstellen, z. B. an der Haut dort, wo Kragen oder Gürtel scheuern, leicht Variolapusteln auftreten. Ich kann das für die Syphilis insofern bestätigen, als Lues und Reizung einen dem Syphilidologen ganz bekannten Begriff darstellen.

Auf Grund meiner Versuche glaube ich annehmen zu dürfen, daß die Hautveränderungen nach Pallidinimpfung bei Tertiärluetischen und Individuen mit Lues hereditaria tarda spezifisch sind für die nach der Fischerschen Methode hergestellten spirochaetenhaltigen Organextrakte aus Lungen syphilitischer Foeten und Neugeborener. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß diese Spezifizität auch für alle übrigen nach der Fischerschen Methode hergestellten Organextrakte aus anderem spirochaetenreichen Material als den Pneumonia alba-Lungen in Anspruch genommen werden darf. Einer Beobachtung soll an dieser Stelle noch Erwähnung geschehen, welche sich auf das Verhalten der Pallidinreaktion zum Tuberkulin bezieht. Wie schon erwähnt, gelang es mir niemals mit dem Tuberkulin eine der Pallidinreaktion ähnliche Hautreak-

tion zu erzielen. Hingegen konnte ich in einem Falle folgendes interessante Phänomen beobachten.

Ein etwa 50 Jahre alter Patient mit typischer Lues gummosa und positiver Wassermannscher Reaktion wies an der Haut der Stirn und linken Wange einen Prozeß auf, der als ein tuberkulöser aufgefaßt werden mußte. Die Diagnose der Klinik lautete Boecksches Sarkoid. Die Pallidinreaktion, damals noch intrakutan vorgenommen, gab ein hochpositives Resultat. Nach Abklingen derselben injizierte ich dem Patienten zu diagnostischen Zwecken 1 mg. subkutan unter die Rückenhaut. Am nächsten Tage zeigte der Patient neben sehr starker Allgemeinreaktion, hohem Fieber, typische lokale Reaktion in den beiden Herden im Gesichte, gleichzeitig reagierte die Pallidinimpfstelle aufs deutlichste mit ödematöser Anschwellung und Rötung.

Meine Beobachtung ist nicht vereinzelt. Kämmerer teilt in seiner Arbeit über die Luetinreaktion von Noguchi einen ähnlichen Fall mit, der eine Virgo intacta ohne Symptome von Lues mit negativer Wassermannscher- und Luetinreaktion betraf. 8 Tage nach der Luetinimpfung flammte nach einer positiven Pirquetschen Reaktion die Luetinreaktion deutlich auf. Meirowsky beobachtete bei einem Lupuskranken, der mit Foetalleberextrakt positiv reagiert hatte, 8 Wochen später nach subkutaner Tuberkulininkjetion Herdreaktion an der Leberextrakt-Impfstelle. Nach Meirowsky kann ein tuberkulös-allergisches Gewebe auch auf Imprägnation mit toxischem Eiweiß mit der Bildung spezifisch-tuberkulösen Gewebes antworten. v. Pirquet und Wolff-Eisner haben ähnliche Phänomene bei der Tuberkulinreaktion beschrieben und letzterer nimmt an, daß die Ausbildung fixer Rezeptoren spezifischer Natur am Orte der Erstapplikation das Aufflammen einer solcher Reaktion nach der Tuberkulinimpfung bedinge. Kämmerer hält es für möglich, daß es sich bei der Luetin- und Tuberkulinreaktion um Gruppenreaktionen handeln könnte, doch hat Sorgo auch Diphtherietoxindepots in der Haut nach Tuberkulineinverleibung wieder aufflammen gesehen.

Hingegen konnte ich niemals das Mitreagieren einer abgeklungenen Pallididinrektion nach neuerlicher Impfung mit



Pallidin beobachten, ein Phänomen, welches Klingmüller als erster bei der Tuberkulinreaktion beschrieben hat.

Eine Beobachtung möchte ich noch mitteilen, weil sie eine Bestätigung der Versuche Nakanos darstellt, dem es gelang, durch Vorbehandlung mit Luesleberextrakt anaphylaktische Hautreaktion bei nicht syphilitischen Individuen hervorzurufen.

Ich konnte nämlich bei einer gesunden, sicher nicht syphilitischen Patientin die Beobachtung machen, daß bei derselben anläßlich einer zweiten innerhalb von 14 Tagen vorgenommenen Kontrollimpfung mit Pallidin die Impfstelle deutlich in Form eines 5 Kronen großen Erythemhofes reagierte, eine Erscheinung, die ich bisher bei keinem der zahlreichen Kontrollfälle zu sehen Gelegenheit hatte. Dieses Phänomen veranlaßte mit jedenfalls die Blutuntersuchung nach Wassermann vorzunehmen und dabei konnte ich mich überzeugen, daß die mehrmals in Abständen von einer Woche angestellte Serumreaktion stets ein negatives Resultat ergab. Auf Grund der Beobachtungen Nakanos, versuchte ich bei einer zweiten Patientin nochmals eine solche anaphylaktische Reaktion hervorzurufen. Ich hatte mich zuvor überzeugt, daß die Patientin auf Pallidin keinerlei Reaktion aufwies und die Wassermannsche Reaktion negativ ausfiel. Hierauf injizierte ich der Patientin subkutan unter die Rückenhaut 1 cm^3 Pallidin. Zehn Tage später impfte ich intrakutan an dem einen Oberarm mit Pallidin, am andern mit Normal-Lungenextrakt. Nach 24 Stunden war um beide Injektionsstellen eine leichte Rötung, an der Pallidinseite stärker als auf der anderen. Am nächsten Tage, also nach etwa 48 Stunden, war um die Pallidininjektionsstelle ein etwa 5 Kronen großer intensiver Erythemhof, die Kontrollimpfstelle war reaktionslos. Am 3. Tage nach der Impfung war das Erythem bis auf eine leichte livide Verfärbung geschwunden. Allgemeinerscheinungen wie Fieber habe ich im Gegensatze zu Nakano nicht beobachten können, trotzdem möchte ich das Entstehen dieser geschilderten Kutanreaktionen als anaphylaktische Erscheinung im Sinne Nakanos auffassen.

Auf Grund der histologischen Untersuchung von Tuberkulinimpfstellen habe ich weiter versucht, durch die Unter-



suchung exzidierter Impfstellen nach positiver Pallidinimpfung einen weiteren Anhaltspunkt über das Wesen der Pallidinreaktion zu gewinnen. Klingmüller beschrieb anfangs das Bild der typischen Tuberkulose nach Alt-Tuberkulin, später mit angeblich bazillenfreiem Tuberkulin tuberkuloseähnliche histologische Veränderungen. Bandler und Kreibich beschrieben gleichfalls an Tuberkulose erinnernde Bilder nach Pirquet-Impfungen mit Alttuberkulin. Daels behauptet, echte Tuberkulose nach Tuberkulinimpfungen gesehen zu haben, Kraus, der mit TOA. impfte, beschrieb, wenn auch nur in geringstem Grade, tuberkuloseähnliche histologische Bilder. Zieler, der mit sicher bazillenfreien Dyalisaten geimpft hat, fand histologisch in den Reaktionen herdförmige Rundzelleninfiltrate, besonders im Verlaufe der Gefäße, in denen auch typische Langhanssche Riesenzellen vorhanden waren.

Was die Untersuchungen von Kutanreaktionen bei Luetikern betrifft, so hat Zieler, wie schon früher erwähnt wurde, eine 4 Wochen alte Impfpapel nach Injektion des Meirowskyschen Lues-Leberextrakt histologisch untersucht und vor allem knötchenförmige Infiltrate bestehend aus epitheloiden Zellen und Riesenzellen (gelegentlich vom Typus Langhans) beschrieben. Auch Benedek fand in einer exulzerierten Impfstelle nach intradermaler Luetininjektion neben Rund- und Bindegewebszellen, epitheloide Zellen und Riesenzellen, ähnlich dem Langhansschen Typus.

Ich habe zwei Impfstellen nach positiver Pallidinreaktion und zwar nach 3tägigem und 17tägigem Bestande zu histologischen Zwecken exzidiert und untersucht.

Die Präparate wurden in Alkohol gehärtet, nach Paraffineinbettung in Serienschnitte zerlegt und mit Haematoxylin-Eosin, nach Weigert, van Gieson, Unna-Pappenheim, mit polychromem Methylenblau und nach Gram gefärbt, je ein kleiner Teil des Präparates nach Levaditi behandelt.

Histologischer Befund der 3 Tage alten Impfstelle: Das Epithel zeigt ein starkes inter- und intrazelluläres Ödem, die Epithelzellen sind vergrößert, gequollen und auseinandergedrängt. Über dem Epithel liegt über einer Schichte, in welcher die Zellkonturen verwischt sind und wo auch das intrazelluläre

Ödem besonders stark ist, eine Kruste, die aus Leukozyten besteht, welche noch zahlreiche Kerne enthalten. In nächster Nachbarschaft der Kruste sind die Epithelzapfen deutlich verlängert und die Zellen in die Länge gezogen. An 2 Stellen entsprechend den Inzisionen mit der Impflanzette ist die Kontinuität des Epithels unterbrochen und die Lücke ausgefüllt mit einer aus Leukozyten und Blutkörperchen bestehenden Borke. Auch im Bindegewebe ist das Ödem deutlich. Dort, wo das Ödem am stärksten und auch dort, wo ein stärkeres Infiltrat vorhanden ist, sind die elastischen Fasern auseinandergedrängt und schlechter färbbar.

Die Kapillaren sind stark erweitert und es findet sich in der Kutis ein Infiltrat, das in der Nähe der Krusten und deren Nachbarschaft besonders deutlich ist.

Das Infiltrat besteht zum größten Teil aus jungen Bindegewebszellen (Fibroblasten) mit zahlreichen Kernteilungsfiguren. Im Methylgrün-Pyronin-Präparate erwecken diese Zellen bei schwacher Vergrößerung den Eindruck von Plasmazellen wegen der intensiven Rotfärbung ihres Protoplasmaleibes, doch fehlen bei näherer Betrachtung diesen Zellen alle Charakteristika der Plasmazelle und es sind diese Zellen als Fibroblasten anzusprechen. Daneben finden sich ziemlich zahlreich monukleäre Leukozyten und Mastzellen. Die Fibroblasten und mononukleären Zellen sind besonders gehäuft um die Kapillaren und infiltrieren von hier aus das ganze Gewebe. Besonders stark gehäuft finden sich die mononukleären Zellen vermengt mit den Fibroblasten um ein größeres Gefäß, das aus der tiefen Schicht der Kutis hinaufzieht in das Stratum subpapillare und sich hier teilt. Die Krusten zeigten sich nach Gram gefärbt frei von Bakterien. In den Levaditischnitten konnte ich, wie ja vorauszusehen, keine spirochaetenartigen Gebilde nachweisen.

Das 2. Präparat von der 17 Tage alten Pallidinimpfstelle herrührend zeigt noch deutlich die Inzisionswunde, welche noch nicht epithelisiert ist. Das Epithel ist zum Teil bedeckt von einer seröseitrigen Kruste, die durch Parakeratose in die Höhe gehoben ist. Die Kruste ist in ihren Randteilen eingefalzt in eine parakeratotische Schuppe und unter derselben und in deren Nachbarschaft findet sich eine herdförmige Entzündung,



die von den Gefäßen ihren Ausgang nimmt und auch das Gewebe zwischen den einzelnen Herden wenn auch in geringem Maße, begreift. Auch hier findet sich die Infiltration im wesentlichen um die kleinen Gefäße gelagert. Unter der Kruste ist sowohl das Epithel wie das Bindegewebe in mäßigem Grade ödematös. Das Infiltrat besteht zum größten Teil aus jungen Bindegewebszellen, zahlreichen Mastzellen, wenigen mononukleären und epitheloiden Zellen und vereinzelten Plasmazellen. Je nach der Stärke des Infiltrates und dem Grade der Entzündung sind die elastischen Fasern rarefiziert oder fehlen vollständig. Gefäßveränderungen spezifischer Natur waren weder in dem ersten Präparate noch in dem eben beschriebenen vorhanden. Nach Gram konnten keine Bakterien nachgewiesen werden. Im Levaditipräparate nichts besonderes.

Der histolologische Befund der von mir untersuchten Impfstellen läßt sich demnach in keiner Weise für die Lösung der Frage nach dem Wesen der Pallidinreaktion verwerten, möglicherweise, daß systematische Untersuchungen einer großen Anzahl von Kutanreaktionen der verschiedenen Intensitätsgrade und verschiedenen Alters im stande sein könnten, zur Klärung des Wesens derselben mit beizutragen.

Ich bin der Ansicht, daß die Pallidinreaktion in die Gruppe der anaphylaktischen Hautreaktionen gehört und möchte zur Stütze dieser Annahme die Hypothese Wassermanns heranziehen, die derselbe, wie schon oben erwähnt, zur Erklärung des Finger-Landsteinerschen Versuches gegeben hat. Es wäre demnach die Pallidinreaktion dadurch bedingt, daß Spirochaeten- beziehungsweise durch Spirochaeten verändertes Organeiweiß durch die Impfung in die Haut gebracht, zu einer lokalen Bildung von Antikörpern und zwar zu einer rascheren Bildung derselben Anlaß geben, da bekanntlich in einem schon infizierten Organismus bei Neuzufuhr der betreffenden Antigene die Antikörperbildung rasch zunimmt. Das Zusammentreffen von Antigen und Antikörper führt zu einer lokalen Gewebsreizung die das Entstehen der Kutanreaktion bedingt.

Diese von Wassermann aufgestellte Theorie findet geradezu experimentelle Bestätigung durch das Phänomen der allergischen Serumreaktion, bei der es ja gelingt, die durch die



Wassermannsche Reaktion nicht mehr nachweisbaren, wahrscheinlich zu geringen Mengen, von Antikörpern durch Neuzufuhr von Antigen zu einer raschen Neubildung anzuregen, welch letztere in der jetzt positiven Serumreaktion ihren Ausdruck findet. Die Frage, ob die Antikörper gegen die Spirochaeta pallida oder ein durch diese verändertes Organeiweiß gerichtet sind, bleibt natürlich vorläufig auch weiterhin offen.

Weiters berechtigen zu der Annahme, daß die Pallidinreaktion ein anaphylaktisches Phänomen darstellt, die interessanten, experimentellen Untersuchungen Nakanos, die ich bezüglich der Möglichkeit mittels syphilitischen Organextrakten spezifische Reaktionen nach vorheriger subkutaner Vorbehandlung mit diesen Extrakten beim Menschen zu erzeugen, bestätigen konnte.

Nakano macht auf die allgemeine Erfahrung aufmerksam, daß örtliche Ödeme und Nekrosen als Ausdruck der Anaphylaxie bekannt sind und ich weise auf die von mir erwähnte Tatsache hin, daß gerade bei Individuen mit intensiver Pallidinreaktion diese letztgenannten anaphylaktischen Symptome, ödematöse Entzündung und lokale Nekrose stets vorhanden waren.

Als eine weitere Stütze, daß die Pallidinreaktion eine anaphylaktische Reaktion ist, kann schließlich auch die allem Anscheine nach absolute Spezifizität derselben für die Syphilis angesehen werden und die Tatsache, daß es nur mit spezifisch veränderten spirochaetenhaltigen Organen gelingt, die charakteristische Reaktion auszulösen. Die Tatsache, daß bei der Syphilis der anaphylaktische Zustand (Umstimmung nach Neisser) sich langsam und erst nach langjährigem Bestande der Infektion ausbildet, ist wohl die Ursache, daß die Pallidinreaktion erst in den Spätstadien der Syphilis bei der Lues gummosa und Lues hereditaria auftritt.

Wodurch nun die auffallenden Differenzen im Vorkommen der Luetin- und Pallidinreaktion bedingt sind, läßt sich heute mit Sicherheit nicht erklären. Möglicherweise, daß die Provenienz des Ausgangsmateriales eine bedeutsame Rolle spielt, welches bei den beiden Reaktionen insoferne grundverschieden ist, als beim Luetin Kulturspirochaeten, beim Pallidin

Organspirochaeten und Organeiweiß als Impfmaterial verwendet werden. Sicher ist, daß auch die Luetinreaktion nach den Erfahrungen der meisten Autoren bei Lues gummosa und Lues hereditaria tarda die konstantesten Resultate ergibt.

Jedenfalls harren noch viele Fragen der Lösung, bis es gelingen wird, den feineren Mechanismus der so interessanten und allem Anscheine nach für die klinische Diagnostik bedeutsamen Reaktionen auf Syphilis zu erklären und so das Dunkel, das bis heute noch auf der Erkenntnis über das Wesen derselben lastet, völlig zu lichten.

Schlußsätze.

1. Mit Organextrakten aus Lungen mit den Veränderungen der Pneumonia alba, die nach der Methode von Fischer bereitet werden, gelingt es ganz charakteristische Kutanreaktionen bei Syphilis zu erzielen. Auch anderes spirochaetenreiches Material, Nebennieren, Lymphdrüsen, luetische Foeten (Müller und Stein), Sklerosen und Papelextrakte (eigene Erfahrung), eignet sich, wenn die Extraktbereitung nach der Fischerschen Methode geschieht, zur Herstellung wirksamer Impfflüssigkeiten.

2. Das Kriterium der von mir zuerst beobachteten und beschriebenen Kutanreaktion (Pallidinreaktion) ist ein entzündliches Infiltrat um die Impfstriche, das bei der von mir geübten kutanen Methode fast in allen Fällen zu einem etwa 2 Heller großen Herde konfluiert und von einem äußerst charakteristischen, oft bis 5 Kronenstück großen Erythemhofe umgeben ist. Diese geschilderte Reaktion hat innerhalb 36—48 Stunden den Höhepunkt ihrer Entwicklung erreicht zu einer Zeit, wo bei nicht reagierenden Fällen die Impfstelle völlig reaktionslos erscheint.

3. Die Pallidinreaktion ist spezifisch für Syphilis und zwar für die beiden Spätstadien derselben, für die Lues gummosa und Lues hereditaria tarda. Die Reaktion ist in diesen Stadien in 90—100% der Fälle positiv.

4. Die Pallidinreaktion hat sich an mehr als 1000 Kontrollfällen als absolut spezifisch für Lues gummosa und Lues hered. tarda erwiesen.

5. Die Pallidinreaktion ist in einer großen Zahl der Fälle von Lues maligna mit den Symptomen von Frühgummen und



positiver Serumreaktion vorhanden und fehlt bei negativer Wassermannschen Reaktion.

6. Die Kutanreaktion mit Pallidin ist auch positiv beim Vorhandensein von Gummen innerer Organe.

7. Die Pallidinreaktion hat sich als vorzügliches, diagnostisches Hilfsmittel bei auf Lues verdächtigen Augenaffektionen bewährt. Bei der Keratitis parenchymatosa zeigte sie sich gegenüber der Wassermannschen Reaktion an Zahl der positiven Ausschläge bedeutend überlegen, eine Tatsache, die ihre Erklärung darin findet, daß es sich bei dieser Augenaffektion um Individuen mit Lues heredit. tarda handelt.

8. Die Kutanreaktion fehlt häufig bei Periostitis gummosa und bei Individuen mit schlaffer, kachektischer Haut.

9. Zwischen Pallidin- und Serum-Reaktion herrscht eine gewisse Übereinstimmung, doch konnte ich seltener bei Lues gummosa, häufiger bei Lues hereditaria tarda (Keratitis parenchymatosa) Differenzen zwischen beiden Reaktionen und zwar fast stets zu gunsten der ersteren beobachten.

10. Die Therapie übt auf den Ausfall der Pallidinreaktion einen anscheinend geringen Einfluß. Das Schwinden positiver Kutanreaktionen nach intensiver Salvarsan-Hg. Behandlung wurde manchmal beobachtet.

11. Die Pallidinreaktion vermag die „allergische Serumreaktion" (Ascoli) hervorzurufen (Müller und Stein, eigene Beobachtung), die in dem Umschlag der negativen Serumreaktion in eine positive zum Ausdruck kommt.

12. Die Kutanreaktion mit Pallidin entspricht den höchsten Anforderungen, die an die Spezifizität einer diagnostischen Methode gestellt werden müssen. Diese Tatsache ist nicht ohne Bedeutung mit Rücksicht auf eine Zusammenstellung Burniers, der, wie schon erwähnt, anläßlich des eigenen Befundes unspezifischer Luetinreaktionen, unter 640 Kontrollfällen der verschiedenen Autoren, bei 64 Fällen, das sind 10% derselben, nicht spezifische Luetinreaktionen gefunden hat.

13. Die Pallidinreaktion ist demnach eine klinisch brauchbare Methode zur Diagnose der Syphilis, sie bildet in den beiden Spätstadien der Syphilis, der Lues gummosa und Lues hereditaria tarda eine Ergänzung der Wassermannschen Reak-



tion, ihr Ausfall bedeutet weiterhin sowohl gegenüber der Serumreaktion als auch gegenüber der Luetinprobe eine Einschränkung der Diagnose in der Richtung der beiden genannten Stadien der Lues. Bei der Lues hereditaria tarda ist die Pallidinreaktion der Wassermannschen Reaktion an Zahl positiver Reaktionen allem Anscheine nach bedeutend überlegen.

14. Auf Grund theoretischer Erwägungen und experimenteller Tatsachen ist der Schluß berechtigt, daß die Pallidinreaktion ihrem Wesen nach eine anaphylaktische Hautreaktion darstellt.

Literatur.

Ascoli. Serodiagnosi allergica. Pathologica. 1912. Nr. 96. — Baermann und Heinemann. Die Intrakutanreaktion bei Syphilis und Framboesie. Münchn. med. Wochenschr. 1913. p. 1587. — Bandler und Kreibich. Erfahrungen über kutane Tuberkulinimpfungen (Pirquet) bei Erwachsenen. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 40. — Bellantoni. Serodiagnose und Kutireaktion für die Syphilisdiagnose. Gaz. degli osped. 1912. Nr. 54. — Benedek. Über Hautreaktionen mit Noguchis Luetin bei Paralytikern. Münchn. med. Wochenschr. 1913. Nr. 37. — Bertin et Bruyant. Essais infructueux de Cuti-Réaction dans la syphilis avec les extraits de foie hérédo-syphilitique. Compt. rend. de la soc. de Biologie. 1910. Séance du 9 avril. — Boas und Ditlevsen. Untersuchungen über Noguchis Luetinreaktion. Archiv f. Derm. u. Syph. Bd. CXVI. p. 852. — Bruck. Kutireaktionen. Beiträge zur Path. und Therapie der Syphilis. 1911. — Burnier. Diskussionsbemerkung. Bull. de la Soc. franc. de Derm. und Syph. Nr. 8. p. 521. 1913. La cuti-réaction à la luétine. Bull. de la Soc. franc. de Dermat. et de Syphiligr. Janvier 1914. Nr. 1. p. 81. — Burzi. La tuberculina nella diagnosi della sifilide. Verhandlungen des VII. intern. Kongr. für Derm. u. Syph. in Rom. p. 270. — Cedercreutz siehe Burnier. Bullet. de la Soc. franc. de Derm. et de Syph. Nr. 1. 1914. — Ciuffo. Tentativi di cuti et oftalmoreazione nella sifilide. Gaz. degli osped. Nr. 24. 1909. — Cohen. Noguchis Haut-Luetinreaktion in der Augenheilkunde. Arch. of ophtalmology. Jan. 1912. Ref. im Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CXV. Berichtteil. Heft 1. p. 125. — Ehrmann. Versuche über Autoinfektionen bei Syphilis. Verhandlungen des IX. Kongr. d. deutsch. derm. Gesellsch. Bern. 1906. p. 265. Reinfektion und Superinfektion. XVI. intern. med. Kongreß. Budapest. 1909. — Faginoli und Fisichella. Über die Kutanreaktion von Noguchi bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr, 1913. p. 1811. Weitere Beobachtungen über die Intrakutanreaktion mit dem Luetin von Noguchi. Berl. klin. Wochenschr. 1914. p. 449. — Finger und Landsteiner. Untersuchungen über Syphilis an Affen. Archiv für Derm. und Syph. 1906. Bd. LXXXI p. 1. — Fischer und Klausner. Ein Beitrag zur Kutanreaktion der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 4. — Fontana. Über die Diagnose der Lues durch Intradermoreaktion. — Gavini. La cutireazione con la tubercolina nella infezione sifilitica. Verhandlungen des VII. intern. Kongreß f. Derm. u. Syph. in Rom. — Geber. Der klinische Wert der diagnostischen intrakutanen Reaktion mit Spirochaetenextrakten. Gyógyaszat. 1913. 7. Ref. im Arch. f. Derm. u. Syph. 1913. Bd. CXVII. Berichtteil. Heft 2. p. 147. — Gradwohl. Die Luetinprobe für Syphilis. Med. Record. 25. Mai. 1912. Ref. im Derm. Wochen-



schrift. 1912. Nr. 48. — Hecht, H. Klinische und serologische Untersuchungen bei Syphilis mit besonderer Berücksichtigung der malignen Formen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1910. Bd. CIV. p. 433. Lues maligna. Arch. f. Derm. u. Syph. 1911. Bd. CVIII. p. 387. — Fox, Howard. Erfahrungen mit der Luetinreaktion. The Journal of cut. diseas. includ. Syphilis. Ref. im Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CXV. Berichtteil. Heft 1. p. 319. — Jadassohn. Diskussionsbemerkung über den sogenannten „indurierten Pseudoschanker“ und betreffs der Differenzen zwischen der Zahl der Infektionserreger und der Natur des syphilitischen Prozesses. Verhandlungen des IX. Kongresses der derm. Gesellsch. Bern. 1906. p. 309. — Derselbe. Syphilidologische Beiträge. Arch. f. Derm. u. Syph. 1907. Bd. XCVI. p. 45. — Jeanselme. De la luétine-réaction. Bull. de la Soc. franc. de Derm. et de Syphiligr. Janv. 1914. Nr. 1. p. 27. — Joltrain. Étude sur la cuti-réaction à la luétine. Bull. de la Soc. franc. de Derm. et de Syphilogr. 1913. Nr. 8. p. 507. — Kaliski. Die Luetin-Hautreaktion bei Syphilis. New York med. Journ. 5. Juli. 1913. Ref. in Derm. Wochenschr. 1913. p. 1425. — Kämmerer. Diagnostische Kutanreaktionen mit Spirochaetenextrakt. Münchn. med. Wochenschr. 1912. p. 1834. — Klausner, E. Über eine klinisch verwendbare Kutanreaktion auf tert. Syphilis. Wiener klin. Wochenschr. Nr. 24. 1913. Zur Technik der Pallidinreaktion. Münchn. med. Wochenschr. 1914. Nr. 2. — Klingmüller. Beiträge zur Tuberkulose der Haut. Archiv f. Derm. u. Syph. 1904. Bd. LXIX. — Kraus, A. Über Versuche mit T. O. A. Hoechst. Arch. f. Derm. und Syph. 1908. Bd. XCII. — Loeper, Desbouis et Duroeux. La dermo-réaction au glychocholate de soude chez des syphilitiques. Bull. de la soc. medic. des hôpit. de Paris. janv. 1911. — Löwenstein, A. Die Luetinreaktion nach Noguchi bei Augenkrankheiten. Med. Klinik. Nr. 11. 1913. — Meirowsky: Über die diagnost. und spezif. Bedeutung der v. Pirquet. Hautreaktion. Archiv f. Derm. und Syph. 1906. Bd. XCIV. p. 335. — Müller. Über den technischen Ausbau der Wassermannschen Reaktion nebst klin. Betrachtungen über ihren Wert und Wesen. Wiener klin. Wochenschr. 1909. p. 1376. — Müller, R. und Stein. Die Hautreaktion bei Lues und ihre Beziehung zur Wassermannschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1913. p. 408, 825. Kutireaktion bei Lues. Wiener med. Wochenschr. 1913. Nr. 38 und 40. — Nakano. Experimentelle und klin. Studien über Kutireaktion und Anaphylaxie bei Syphilis. Archiv f. Derm. u. Syph. 1913. Bd. CXVI. p. 281. — Neisser. Superinfektionsverfahren am Menschen in der tertiären Periode. Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. 1911. p. 172. — Derselbe. Kutireaktionen dto. und F. Meirowsky. — Nicolas und Favre. Réaction des Syphilitiques à la tuberculine. Verhandlungen d. VII. intern. Kongr. f. Derm. und Syph. Rom. 1912. p. 233. — Nicolas, Favre et Charlet. Réact. des Syphilit. à la tuberculine. Bull. et mem. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris. 17. März. 1910. p. 239. — Nicolas, Favre, Augagneur und Charlet. Réact. de syphilit. aux inject. sous cutanées de tuberculine. Bull. et mem. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris. 1911. 2. fevr. p. 54 und Lyon médicinal 12. fevr. 1911. p. 275. — Nicolas, Favre et Gautier. Intradermoréaction et Cutiréact. avec la syphiline chez les syphilitiques. Compt. rend. de la Soc. de Biolog. 12. fevr. 1910. — Nicolas, Favre, Gautier und Charlet. Lyon méd. 20./III. 1910. p. 621. — Nobl. Verhandlungen des XVI. intern. med. Kongr. 1909. Budapest. Ref. im Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. IC. p. 427. — Nobl und Fluß. Zur Intrakutanreaktion bei Syphilis. Wiener klin. Wochenschr. 1912. p. 475. — Noguchi. Hautallergie bei Syphilis, ihre diagnost. und prognost. Bedeutung. Münchn. med. Wochenschr. 1911. p. 2372. Die experim. Syphilisforschung mit bes. Bezug auf die Spiroch. pallida. Journ. americ. med. assoc. 20. April. 1912. — Oppenheim, M.



Ueber Lezithinwirkung bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1908. p. 679. — Orleman-Robinson, D. Die diagnost. Bedeutung der Noguchi. Luetinreaktion in der Dermatologie. The Journ. of cut. dis. incl. Syphilis. Juli 1912. — Politzer. Diskussionsbemerkung. 36. Jahresversammlung amerik. Dermat. St. Louis. 23.—25. Mai. 1912. — Rytina. Die Luetinreaktion für die Diagnose der Syphilis. Ref. Archiv f. Derm. und Syph. Bd. CXVII. Berichtteil. Heft 2. p. 146. — Schereschewsky. Bisherige Erfahrungen mit der gezüchteten Spirochaeta pallida. Deutsche med. Wochenschr. 1909. — Schmitter. Die Luetinprobe. The Journal of cut. dis. incl. Syph. Ref. in Derm. Wochenschr. 1913. p. 1294. — Schoenberg und Burchill. A few suggestives experiments for the diagnostic of syphilis. New York med. Journa. 1911. 14e Oct. p. 784. — Sellei, J. Die Syphilis maligna im Lichte der Immunitätslehre. Gyógyaszat. 1907. Nr. 12. — Tedeschi. Über Kutis- und Ophthalmoreaktion bei Syphilis. Gaz. degli osped. 1908. Nr. 59. Ref. in Münchn. med. Wochenschr. 1908. p. 2200. — Tzank, A. und Alcook, B. Apropos de la luétine. Bull. de la soc. franc. de Derm. et de Syph. Nr. 8. p. 502. 1913. — Wassermann. Über neuere Immunisierungsverfahren. Deutsche med. Wochenschr. 1907. p. 1982. — Wolfsohn. Die Kutanreaktion der Syphilis. Americ. Journ. of D. and genito-urinary dis. Ref. im Archiv f. Derm. u. Syph. Bd. CXVII. Berichtteil. Heft 1. p. 53. — Ziegel. Noguchis Luetinreaktion; eine kurze Beschreibung und die Bedeutung ihres praktischen Wertes. New York academy of med. Dez. 1911. Medic. record. Febr. 1912. p. 290. Ref. im Archiv f. Derm. u. Syph. Bd. CXV. Berichtteil. Heft 1. p. 124. — Zieler. Zur Anatomie der Hautimpfungen mit Extrakten syphilitischer Organe. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 18. Allgem. med. Zentral-Ztg. 1908. Nr. 16. Experimentelle Untersuchungen über „tuberkulöse" Veränderungen an der Haut ohne Mitwirkung von Tuberkelbazillen (toxische Tuberkulose) und die Bedingungen ihres Entstehens. Münchn. med. Wochenschr. 1908. Nr. 32.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXI u. XXII.

Fig. 1. Impfstelle mit Pallidin bei einem Nichtsyphilitiker 48 Stunden nach der Impfung.

Fig. 2. Schwache Reaktion bei einem Alkoholiker mit rezidivierendem Gumma am Penis. Wassermannsche Reaktion negativ P.-R. 48 Stunden alt.

Fig. 3. Pallidinreaktion ohne Erythemhof bei einem Fall mit Gumma des harten Gaumens, bisher unbehandelt. W.-R. negativ. Auftreten der charakteristischen Reaktion am 5. Tage nach der Impfung. Torpide Reaktion.

Fig. 4. 48 Stunden alte Pallidinreaktion mit deutlichem Erythemhof bei einem Falle von Lues hereditaria tarda mit Keratitis parenchymatosa. W.-R. negativ.

Fig. 5. 48 Stunden alte Pallidinreaktion bei einem Falle von gänzlich unbehandelter Lues gummosa. Gumma der hinteren Pharynxwand.

Fig. 6. 16 Tage alte Pallidinreaktion bei einem Falle von Lues maligna praecox mit Frühgummen.

Fig. 7—9. Pustulöse Pallidinreaktion bei einem Falle von ausgebreiteter Lues gummosa der Haut und des weichen Gaumens, seit 3 Jahren bestehend, bisher völlig ohne Behandlung. Kutanreaktion 24—48—96 Stunden nach der Impfung mit Pallidin.

Fig. 10. 48 Stunden alte Pallidinreaktion mit Pustelbildung bei einem Falle von Lues hered. tarda mit Kerat. parench. und negativer W.-R., welche 2 Wochen nach der Pallidinimpfung hochpositiv war.

Eingelaufen am 28. März 1914.



Fig. 1.

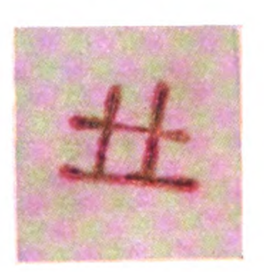


Fig. 2.

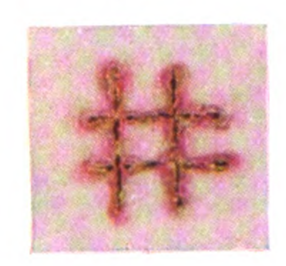


Fig. 3.



Fig. 4.

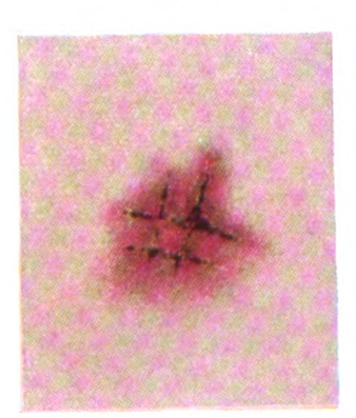


Fig. 5.

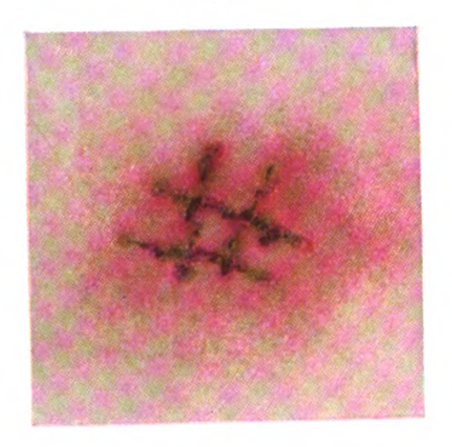
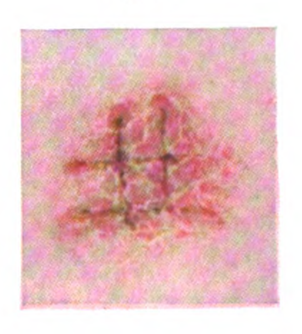


Fig. 6.



Klausner, Pallidinreaktion.



Fig. 7.

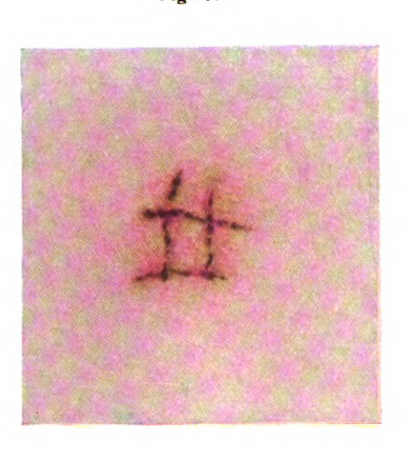


Fig. 8.

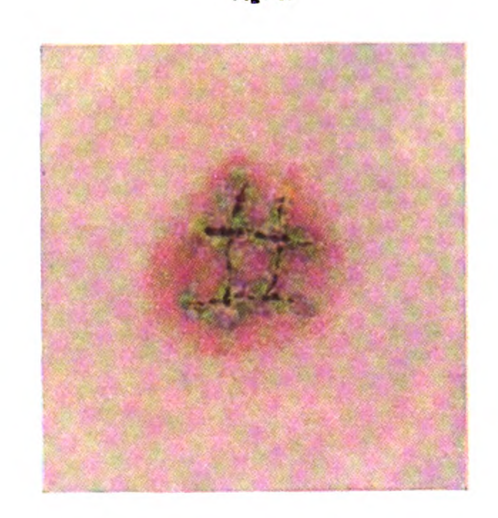


Fig. 9.

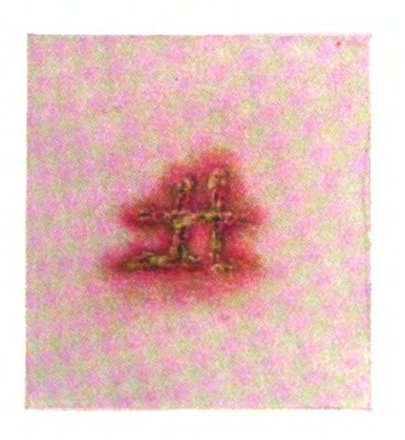
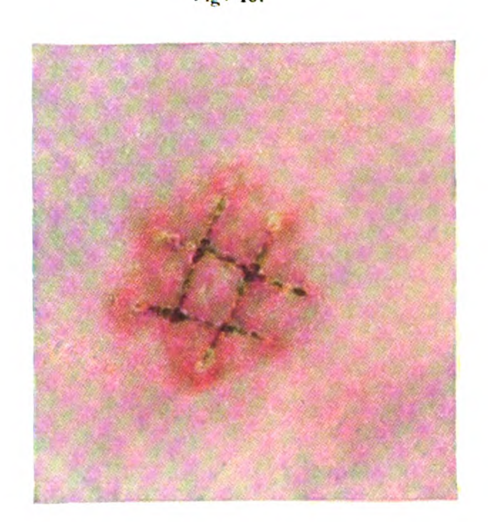


Fig. 10.



Klausner: Pallidinreaktion.



Aus der dermatologischen Klinik der Universität Moskau.
(Vorstand: Prof. Dr. I. Th. Selenew.)

Behandlung von Röntgendermatitiden.

Ein Fall von Röntgenulkus, behandelt nach Pfannenstills Methode.

Von Priv.-Doz. **S. L. Bogrow,**
Leiter des Röntgenlaboratoriums der Klinik.

(Hiezu Taf. XXIII.)

Glücklicherweise werden zur Zeit die Röntgendermatitiden ziemlich selten beobachtet, da dank der Verbreitung der Röntgendiagnostik und Röntgentherapie die Gefahren der X-Strahlen allgemein bekannt geworden sind und deswegen bei der Bestrahlung verschiedene Vorsichtsmaßnahmen überall getroffen werden. Die in letzter Zeit beobachteten schweren Schädigungsfälle sind von Nogier, Wiesel-Krause, Doutrelepont, Rammstedt, Kollecker, Schwartz, Pagenstecher u. a. veröffentlicht und beweisen die Unzulänglichkeit der konservativen Behandlungsmethoden bei Röntgenverbrennungen, da man nach kürzerer oder längerer Anwendung dieser Verfahren endlich doch zur Operation zu greifen gezwungen war.

Die Behandlung der Röntgendermatitiden gehört zu einer der undankbarsten Aufgaben des Dermatologen, da nach Meinung der Mehrzahl der Röntgenologen die infolge von Absorption der Röntgenenergie seitens der Gewebe entstehenden degenerativen Erscheinungen in keinem Falle aufgehoben werden können. Obwohl Desensibilisierungsmethoden von Schwarz und Reicher-Lenz vorgeschlagen wurden, gibt es in der Literatur keine Angaben über Anwendung dieser künstlichen Anämisierung nach vollbrachter Überschreitung der normalen Dosis. In einigen Fällen sahen wir aber nach unabsichtlich gegebener doppelter Epilationsdosis von der Injektion der



Adrenalin - Novokain - Lösung guten Erfolg, d. i. völliges Ausbleiben der Erythemreaktion, wenn auch vom theoretischen Standpunkte aus eine solche Wirkung eher bei schon vorhandenen, also nach degenerativen Veränderungen eintretenden entzündlichen Erscheinungen (Scholtz) zu erwarten war. Ebenso wirken in der Latenzperiode nach Überdosierung noch einfache kalte Dauerumschläge aus Borsäurelösung und Bleiwasser zu gleichen Teilen. Es ist aber möglich, daß dieser Erfolg von nicht allzugroßer Überdosierung abhängt und nicht in allen Fällen zu erwarten ist, aber unsere eigene Erfahrungen machen weitere Untersuchungen in dieser Richtung sehr wünschenswert.

Bei vorhandener Röntgenreaktion sind die therapeutischen Maßnahmen von der Intensität der Reaktion abhängig. Beim Röntgenerythem können auch dieselben kalten Umschläge von Aq. plumbi angewendet werden. Schmidt zieht ihnen aber warme Umschläge mit Borsäurelösung vor. Andere empfehlen lokal Kamillenthee, Linim. Calcariae, Ung. diachylon Hebrae oder indifferente Streupulver. Anästhesin, Kokain und Orthoform führen nach Freund, Schultz u. a. zur Entzündung und Nekrose der Gewebe. Zur Beseitigung intensiver Schmerzen wirken am besten Morphiuminjektionen. Erosive Dermatitiden müssen nicht nur mit austrocknenden, sondern auch mit desinfizierenden Mitteln behandelt werden. Von ihnen ist nach unseren Beobachtungen am besten eine 1:4000 Kal. hypermang.-Lösung, die nicht nur reine erosive Dermatitiden in kurzer Zeit (1½ Wochen) zur Heilung bringt, sondern auch mit Impetigines und Furunkulosis komplizierte Röntgenreaktionen bald zu beseitigen im stande ist.

Der Behandlung am unzugänglichsten sind wegen tiefer Gefäßveränderungen und spät eintretender Demarkation die Röntgengeschwüre: so z. B. begannen in den Fällen von Volk, Wiesel-Krause u. a. erst nach 4—5 Monaten Knochensequester sich abzulösen. Andererseits können die Narben wegen übermäßiger Tension der Gewebe von neuem zerfallen. Im großen und ganzen können im Einklang mit Hager alle Behandlungsmethoden der Röntgenulzera in konservative und chirurgische eingeteilt werden. Zur ersten Gruppe gehören



verschiedene Anwendungsformen der pharmazeutischen und physikalischen Mittel. Warme Umschläge aus antiseptisch wirkenden Substanzen (Sublimat, Aq. plumbi, Hydrogen. peroxydat., Aluminium aceticum) sollen zum Abfall des Schorfes führen. Gute Resultate bekam Kollecker nach 1% Kreolinlösung. Beschleunigung der Granulationen und Epithelisierung erzielte Doutrelepont mit Ung. hydrarg. oxyd. rubri, Pospelow mit 10% Karbolöl, Hübner mit 8% Scharlachrotsalbe, Deutsch mit Glutol (Schleich). Rammstedt lobt die Wirkung der grauen Quecksilbersalbe bei Exulzerationen, die sekundär auf der Röntgennarbe entstanden. Von physikalischen Methoden werden Kompressionsbinde (Freund, Pospelow), Stauungshyperämie nach Bier, Wärmebehandlung mit Fön (Schultz), Bierschem Kasten (Löb), 100kerzigen Glühlichtlampen (Freund), mit elektrischen Thermophoren (Deutsch), Lichttherapie mittels Uviollampe (Wiesel), Finsenapparat (Wetterer), Blaulicht (Kayser) und Rotlichtreflektoren (Bar-Boullé) empfohlen. Hahn schlägt eine Sonnenlichtbehandlung nach Sensibilisierung des Geschwüres mit Eosin vor, aber man soll die Gefahren einer solchen Behandlung (Nekrosen), die schon im Finseninstitut konstatiert wurden, nicht aus dem Auge lassen. Springer wandte Galvanokaustik an, Meyer und Haslund registrierten gute Erfolge von der Kohlensäureschneebehandlung, Keating-Heart und Weil von der Fulguration, Schwartz von hydro-elektrischen Bädern, Oudin und Deutsch von Hochfrequenzströmen, Apostoli von statischer Elektrizität.

Aber nur in wenigen veröffentlichten Fällen gelang es, mit den angeführten konservativen Behandlungen Heilung herbeizuführen. Die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes veranlaßten besonders Schmerzanfälle und Fieberzustand (bis zu 39°); aber auch der leicht verständliche Wunsch der Kranken und Ärzte, schnelle Beseitigung des Ulkus zu erzielen, spielte dabei nicht die letzte Rolle. Symptomatische Operationen haben hauptsächlich die Exstirpation der Sequester oder Abnahme der Hypertension des Narbengewebes (Hiltonsche Operation nach Savill) zum Gegenstand. Am häufigsten werden aber radikale Operationen nach Demarkation des Ge-

schwüres (Lang) vorgenommen und bestehen aus Exstirpation der ulzerierten Teile mit nachfolgender plastischer Deckung durch einen gestielten Lappen oder durch freie Transplantation nach Thiersch oder Krause. Aber Bärmann und Linser haben schon längst bewiesen, daß bei Anwendung von gestielten Lappen dieselben auch ohne Abnahme der nekrotischen Teile anheilen können. In kosmetischer Beziehung gibt aber die nach Exstirpation ausgeführte Plastik bessere Resultate.

Das Röntgenkarzinom kann fast ausschließlich, wenn auch nicht immer, auf operativem Wege beseitigt werden. Präkankröse Keratosen können nach Anwendung von flüssiger Luft oder Kohlensäureschnee verschwinden (Hesse, Schmidt), was auch wir aus eigener Erfahrung bestätigen können. Es wurden auch Heilungen einzelner Röntgenkrebse nach lokaler Salpetersäurebehandlung oder nach zufälligen akuten Infektionen beobachtet (Krause).

Vor kurzem wurde von uns in der Moskauer dermatologischen Klinik ein Fall eines Röntgenulkus beobachtet, der sehr befriedigende Resultate nach konservativer Behandlungsmethode zeigte.

Alexandra Sch., 58 Jahre alt, Hebamme, wurde 18./XII 1912 in die Klinik wegen einer beträchtlichen Exulzeration im linken Hypochondrium aufgenommen.

Vor 6 Jahren bekam die Kranke einen Schlag von einem Pferde in die linke obere Bauchgegend. Knochenläsionen waren nicht vorhanden, die Schmerzen wurden mit der Zeit schwächer, verschwanden aber in demselben Bezirke nicht gänzlich. Im Juli 1912 wurden der Kranken von Seite eines Chirurgen vorgeschlagen, eine Durchleuchtung machen zu lassen, da Verdacht auf eine Steinbildung in der linken Niere vorlag. Man war gezwungen, diese Röntgenaufnahme 3mal in einer Woche zu wiederholen. Nach 8—9 Tagen fühlte die Kranke Schmerzhaftigkeit der Haut in der bestrahlten Region und bemerkte daselbst eine Blase, die später in eine erosive Fläche überging. Der zentrale Teil dieser Erosion bedeckte sich mit einem gräulich gelben Belag, es entstanden starke Schmerzen und die Kranke konnte nur mit Mühe gehen. Ambulatorische Behandlung im Oktober und November bestand in lokaler Anwendung von 2% Karbolöl, 8% Scharlachrotsalbe und 3% Anaesthesin-Zink-Emulsion. Das Geschwür verbreiterte sich und sein Sekret bekam einen üblen Geruch.

Stat. praes 18./XII. 1912. Die Stelle der Röntgenschädigung hatte zu dieser Zeit folgendes Aussehen. Im linken Hypochondrium zwischen dem Rippenbogen und Nabel befindet sich ein in seinem zentralen

Teile durch die Parasternallinie getroffenes unregelmäßig abgerundetes, hufeisenartiges Geschwür, das 8×7 *cm* in den Durchmessern groß ist. Das Ulkus wird von einem hyperämischen, 1 *cm* breiten Hautsaum begrenzt, welcher in den ulzerierten Kreis mit zwei Vorsprüngen hineinragt: 1. der erste davon im linken und oberen Quadranten bildet ein abgerundetes rechtwinkeliges Viereck 2×1 *cm* groß, 2. der zweite ist ein 2×0·5 *cm* großer keilförmiger Vorsprung in der Mitte des rechten Randes. Die ganze äußere Zone mit ihrem linken Vorsprung ist mäßig infiltriert, von bräunlich-zyanotischer Färbung und geht peripher ohne scharfe Grenzen in die gesunde Haut über. Von der inneren Seite des Randes ist diese Zone durch einen blaß-rosigen, harten, im unteren Abschnitt $^1/_2$ *cm*, im oberen $^1/_4$ *cm* breiten Saum abgegrenzt. Der linke obere Vorsprung besitzt keinen inneren Saum, der rechte ist nur von demselben gebildet. Die Ränder sind beim Übergang in die geschwürige Oberfläche scharf abgeschnitten, obwohl sie in demselben Niveau mit der letzteren liegen. Das Ulkus ist mit einem gelblich-gräulichen, höckerigen, festsitzenden Schorf bedeckt, dessen unvollkommenes Abheben kaum gelingt und sehr schmerzhaft ist. Dabei kann man eine schwache Vertiefung des Geschwürbodens in Vergleich zu den Rändern bemerken. Der Geschwürgrund ist von einem fast glatten, grünlich-rosigen, schwach sezernierenden Gewebe gebildet. Auf diesem Boden erheben sich 4 runde, $1^1/_2$ *cm* breite, blaß-rosa gefärbte, mit einer Epitheldecke versehene knopfartige Inseln, (2 im oberen und rechten, 2 im unteren und linken Quadranten). Das spärliche Sekret des Geschwüres ist serös, mit wenig Eiterelementen und Gram-positiven Kokken versetzt. Subjektiv klagt die Kranke über Schmerzen im Gebiete des Ulkus, die sich beim Eintrocknen des Schorfes steigern und öfteren Wechsel des Verbandes dringend erheischen. Bei Bewegungen werden diese Schmerzen heftiger und strahlen nach den Seiten aus, weshalb die Kranke die ruhige Bettlage vorzieht.

Die Haut am übrigen Körper und im Gesicht ist trocken, glatt, elastisch, etwas, blaß. Schweiß- und Talgdrüsensekretion normal. Kein Dermographismus. Hautadnexe unverändert. An der Basis der 1. Halluxphalangen finden sich derbe Knoten. Reißen in den Beinen und in den Zehen. Mund- und Nasenschleimhaut normal. Lymphdrüsen in der Submaxillar- und Inguinalregion etwas vergrößert, Herzgrenzen normal. Töne etwas dumpf. Puls 78, regelmäßig. Aa. radiales und temporales nicht gewunden. Venen an den unteren Extremitäten nicht erweitert. Blut ohne morphologische Veränderungen. W. R. negativ. Lungen normal. Appetit mäßig. Zunge ohne Belag. Manchmal Meteorismus und Stuhlverstopfung. Keine Haemorrhoiden. Genitalien normal. Urin strohgelb, sauer, sp. G. 1·018. Kein Albumen, Zucker oder Gallenpigment. Im zentrifugierten Sediment Plattenepithelien und Harnsäurekristalle. Nervensystem leicht erregbar. Kopfschwindel und Schlaflosigkeit. Patellarreflexe gesteigert. Fettpolster mäßig entwickelt, Temperatur morgens 36·9°, abends 37·2°, Körpergewicht 52·7 *kg*.

Anamnestisch im allgemeinen guter Gesundheitszustand der Kran-



ken. Als Kind hatte sie Morbillen und Scharlach ohne Komplikationen durchgemacht. Außerdem hat die Kranke an Obstipation und gichtischen Anfällen gelitten. Menses von 15 Jahren an regelmäßig, seit dem 53. Jahre Klimax. Die Kranke war nicht verheiratet.

Der Vater starb im Alter von 40 Jahren infolge von Magenkrebs, die Mutter 56 Jahre alt nach einer Pneumonie. 2 Brüder starben im Kindesalter, 1 Bruder nach Zystitis, 1 Schwester (32 Jahre alt) nach Peritonitis.

Auf Grund der anamnestischen Daten und der objektiven Untersuchung müssen wir das oben beschriebene Geschwür als typisches Röntgenulkus ansprechen. Die lange Dauer, die große Schmerzhaftigkeit, das Vorhandensein eines festsitzenden Schorfes und spärliche Sekretion bilden charakteristische Eigenschaften der Röntgenschädigungen 4. Grades. In der Niere, die einer so verhängnisvollen Röntgenographie unterzogen worden war, konnten keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden. Die Prognose des Falles schien ziemlich zweifelhaft zu sein, da der zur relativ schnellen Heilung einzig und allein führende operative Eingriff von der Kranken abgelehnt wurde, wenn auch bei dem hohen Alter der Patientin und bei der vorhandenen Lokalisation der glückliche Ausgang der hier unentbehrlichen ausgedehnten plastischen Operation überhaupt im voraus nicht bestimmt versprochen werden konnte. Unter diesen Umständen entschloß man sich eine konservative Behandlungsmethode zu versuchen.

Von den verschiedenen vorgeschlagenen Mitteln zur Bekämpfung des üblen Geruches des Sekretes haben wir zuerst Jodoformpulver gewählt, da aber die Ränder des Geschwüres dadurch stark gereizt wurden, waren wir nach 2 Tagen gezwungen, das Jodoform durch schwaches (1%) Karbolöl in Form warmer Umschläge zu ersetzen. Zur Hebung des Allgemeinbefindens wurden subkutane Injektionen einer 1 % Natr.-ars.-Lösung verordnet. Die putride Eigenschaft der Sekretion hörte bald auf, aber weder das Aussehen des Geschwüres, noch die Schmerzhaftigkeit besserten sich. Es trat Trockenheit in der Mundhöhle und Schwindel auf, was uns veranlaßte, die Arseninjektionen am 3./I. einzustellen. Die Dimensionen des Geschwüres blieben zu dieser Zeit ohne Veränderung. Zur Beschleunigung der Ablösung des Schorfes wurden vom 4./I. lokale Spülungen mit einer heißen Kali permanganatlösung (1 : 4000) mit nachfolgenden warmen Umschlägen aus 2% Borsäurelösung oder 2 % Borsäurevaselin-Verband angewendet. Diese Behandlung dauerte auch nur einige Tage, weil die Schmerzen größer wurden und die Kranke deswegen nicht schlafen konnte. 7./I. Gewicht 50·3 *kg* (— 2·4 *kg*).

Da entschlossen wir uns mit Genehmigung unseres Chefs, Herrn Prof. I. Th. Selenew, die Pfannenstillsche Methode zu versuchen. Wie bekannt, hat Pfannenstill zur Behandlung der Tuberkulose der Schleimhäute die Anwendung des Jods in statu nascendi in den Geweben vorgeschlagen, wozu eine Jodsalzlösung in Berührung mit aktivem Sauerstoff gebracht werden muß. Gewöhnlich wird dies durch



innerliche Verabreichung der INa-Lösung und durch lokale Behandlung der krankhaften Teile mit Ozon, oder Hydrog. peroxydat. erzielt. Die Anwendung des Wasserstoffsuperoxydes ist weniger umständlich. Gewöhnlich bekommt der Kranke täglich 3 *g* Natrii iodati, die in 6 Dosen à 0·5 *g* geteilt sind; die exulzerierten Stellen werden gleichzeitig mit einem Wattetampon bedeckt, der konstant mit einer H_2O_2-Lösung mit Essigsäurezusatz getränkt wird, da die Zersetzung des Hydr. peroxyd. in saurer Lösung schneller vor sich geht. Diese Methode ist, wie es sich herausstellte, auch für exulzerierte Hauttuberkulose, für Streptokokkenphlegmone und variköse Unterschenkelgeschwüre von Nutzen (Reuterskiöld). In einem Falle von gangraenösen Geschwüren nach gewöhnlicher Verbrennung hatte die Behandlung nach Pfannenstill in 6 Tagen Reinigung der exulzierten Fläche, in weiteren 7 Tagen Ausfüllung des Geschwüres mit Granulationen zur Folge, und in 23 Tagen wurde der Kranke geheilt entlassen. Reuterskiöld betont die leichte Beweglichkeit der nach dieser Methode erhaltenen Narben. Die einzige Kontraindikation für die Pfannenstillsche Methode soll nur die Idiosynkrasie gegen Jodpräparate bilden, welcher Umstand aber nach den Literaturangaben in den behandelten Fällen nur zweimal (Purpura iodica) zum Aufheben der Behandlung führte.

Da das Jod in statu nascendi nicht nur antiseptische Wirkung besitzt, auf die hauptsächlich bei Behandlung der tuberkulösen Läsionen Wert gelegt wurde, sondern auch eine Stimulierung im Wachstum des verschont gebliebenen Bindegewebes und der Gefäßelemente zu erzeugen im stande ist, wollten wir versuchen, ob nicht diese letzte Eigenschaft eine begünstigende Wirkung bei der Abtrennung des gangraenösen Schorfes zur Folge haben und dadurch die Heilung des Röntgengeschwüres in unserem Falle beschleunigen könnte.

Die Technik bei der Anwendung war folgende: Zuerst wurde untersucht, ob unsere Kranke nicht eine Idiosynkrasie gegen Jodpräparate besitzt. Dazu wurde vom 9./I. 1913 an die Joddosis allmählich erhöht, anfangs wurden täglich 1—3 Eßlöffel einer 5% Jodnatriumlösung, später vom 15./I. je 6 Eßlöffel pro die verordnet, das ist eine tägliche Dosis von ungefähr 6 *g* Na_1. Die Kranke fühlte sich wohl und vom 11./I. an konnte das Geschwür gleichzeitig mit 3% Hydrogenium peroxydatum-Lösung (d. i. 10% Lösung des Perhydrol Merk), der noch 1% Essigsäure zugesetzt wurde, behandelt werden. Die Ränder des Geschwüres wurden durch Vaselin oder Olivenöl und Wachspapier gegen die irritierende Wirkung des Wasserstoffsuperoxydes und des Jodes geschützt. Das Geschwür selbst wurde mit 5—6 Schichten von Gaze bedeckt, die alle 5—10 Minuten mit der angegebenen Perphydrollösung von neuem getränkt wurden. Die Anfeuchtung hat die Kranke selbst durchgeführt. Diese Behandlung wurde nur am Tage vorgenommen, in der Nacht aber 1% Karbolölverband aufgelegt. Obwohl Reuterskiöld die Fortsetzung der Behandlung auch in den Nachtstunden empfiehlt und dazu einen einfachen Apparat vorschlägt (eine umgekehrte Flasche, durch deren Pfro-



pfen eine Lunte steckt), haben wir von der Behandlung während der Nacht Abstand genommen, da wir dabei eine zu starke Reizung der ulzerierten Fläche nicht umgehen konnten und um so mehr, weil wir ohnedies die tägliche Dosis von Jodnatrium im Vergleich zur empfohlenen fast verdoppelt hatten.

Eine Sekundärinfektion der ulzerierten Fläche kurz vor der Behandlung nach der Pfannenstillschen Methode hat bei der Kranken Temperatursteigerung hervorgerufen (am 11./I. und 12./I. bis zu 38·5° und 37·9°), später fiel die Temperatur bis zu 36·7° bis 36·2° (13./I. und 14./I.). Am 15./I. Schlaf gut, Allgemeinzustand besser. Appetit gesteigert. Der nekrotische Schorf ist mazeriert, kann leichter abgehoben werden. 20./I. An der Peripherie des Ulkus beginnt der Schorf sich abzulösen. Das Geschwür bekommt etwas reineres Aussehen. 24./I. Die Epidermis an den Rändern des Geschwüres zeigt zackige Aussprünge und das Ulkus wird nicht mehr von richtigen Bogen begrenzt. Das Ulkus hat sich etwas verkleinert; 6$^1/_2$ *cm* im vertikalen und 6 *cm* im horizontalen Durchmesser. 27./I. Das Geschwür ist etwas schmerzhaft. Die Jodmedikation wurde auf 2 Tage ausgesetzt. Körpergewicht 49·1 *kg* (— 3·6 *kg*). 4./II. Weitere Abnahme der Dimensionen des Geschwüres 6×5 *cm*. 11./II. Gute Granulationsbildung im zentralen Teile des Geschwüres. Die Epidermis wächst überall von den Rändern her, besonders von links und von unten. Das Ulkus ist sehr schmerzhaft. Zur Beschleunigung der Epithelisierung wird das Ulkus in der von der Anfeuchtung freien Zwischenzeit mit Empl. adhaes.-Streifen zugeklebt. Körpergewicht etwas zugenommen 49·7 *kg* (— 3 *kg*). 20./II. Epidermisbildung schreitet weiter vor, die Oberfläche des Ulkus hat sich fast gereinigt. 2./III. Die Ränder des Geschwüres (besonders ihrer Vorsprünge) nähern sich einander durch Verbreitung des weißlichen Epidermisstreifen. Das Ulkus ist weniger schmerzhaft. Körpergewicht 50·5 *kg* (— 2·2 *kg*). 13./III. Das Fortschreiten der Epithelisierung geht etwas langsamer vor sich. Die Granulationen bekommen fungösen Charakter. Kauterisation mit Lap. mitig. 18./III. Zweite Kauterisation mit Lap. mitig. 22./III. Das Geschwür ist rein geworden. Der vertikale Durchmesser 3$^1/_2$ *cm*, der horizontale 3 *cm*. Der kürzere Abstand beider Vorsprünge beträgt 2 *cm*. Körpergewicht 50·6 *kg* (— 2·1 *kg*). NaJ-Lösung und H_2O_2-Verband wurden aufgelassen und Kompressen aus 1 $^0/_0$ Kali permang.-Lösung und Zukleben mit Empl. adhaesiv.-Streifen verordnet. 27./III. Die Kranke verläßt auf ihren Wunsch die Klinik. 2./IV. Die Heilung schreitet vorwärts. Das Geschwür bereitet sich vor durch eine Epidermisbrücke zu teilen. 4./V. Es bleiben zwei kleinere Geschwüre übrig, das obere 1×1$^1/_2$ *cm* und das untere 2×1 *cm* groß. 30./V. Beide Geschwüre sind durch Zerfall ihrer Ränder etwas größer geworden, ihre Umrisse sind unregelmäßig. Das obere Geschwür mißt 2×2 *cm*, das untere 1×3 *cm*. An der Peripherie sieht man eine hyperämische Narbe, der zentrale Teil des früheren großen Ulkus ist mit dünner epidermoidalen rosaroten Schicht bedeckt und bildet eine Scheidewand zwischen beiden Geschwüren, deren Grund an einigen

Stellen mit einem gelblichen nekrotischen Belag überzogen ist. Es wurde der Kranken von neuem empfohlen, 5% NaJ-Lösung (3—6 Eßlöffel pro die) zu nehmen und auf die wunden Stellen 2% Hydrog. peroxyd.-Umschläge zu legen. 17./VI. Die Geschwüre haben sich geschlossen, es bleibt nur in der Mitte der Narbe eine $^1/_2$ *cm* breite, wenig sezernierende Erosion. Die ganze Oberfläche ist von blasser rosaroter Epidermis eingenommen, mit Ausnahme der oberen Grenze und des oberen linken Quadranten, wo unter der Epidermis hartes, gelbliches Narbengewebe durchscheint. 25./VII. Das frühere Ulkus ist ganz von einer hyperämischen Narbe bedeckt, welche die peripheren Teile gegen das Zentrum zusammenzieht. Im linken und oberen Quadranten befindet sich ein gelber, $1^1/_2$—2 *cm* großer Bezirk von sklerosiertem Gewebe. Hier ist eine, $^1/_4$ *cm* im Durchmesser große runde Erosion. Solche von früher sind geheilt. Borvaselineverband. 7./VIII. Die Grenzen des gelben Bezirkes bleiben dieselben. Die Erosion ist geheilt, aber es kommt eine andere $^1/_2$ *cm* im Diameter große, im Zentrum des früheren Herdes zum Vorschein. Behandlung dieselbe. 27./VIII. Alles geheilt. Die Stelle der Läsion hat folgendes Aussehen. Der Rand des früheren Geschwüres ist durch einen ringförmigen eingesunkenen Saum angedeutet. Nach außen von ihm sieht man diffuse braune Pigmentation und radiär verlaufende feine Teleangiektasien. Die gelbe sklerosierte Insel (der frühere Vorsprung in oberen und linken Quadranten) hat seine früheren Dimensionen ($1^1/_2 \times 2$ *cm*) behalten und ist bei Betastung schmerzhaft. Der Hauptbezirk der Läsion (5 *cm* in vertikaler und 5—6 *cm* in Querrichtung) ist höckerig und besitzt weißlich rosige Färbung im unteren Segment (1×4 *cm*) und dunkelrote in den übrigen Teilen. Der hyperämische Bezirk ist schmerzhaft. Verordnung: $1^1/_2$% Theerzinkpaste. 11./IX. Keine Exulzerationen oder Erosionen. Die gelbe Insel ist etwas stärker eingesunken, auf ihr sind dendritische Teleangiktasien zu sehen. Der hyperämische Bezirk der Narbe hat sich verkleinert. Keine subjektive Empfindungen. Bei Betastung Schmerzhaftigkeit. Fortsetzung der Behandlung mit $1^1/_2$% Theerzinkpaste. Abtupfen mit Benzin. 7./X. Hyperämie und schwach ausgesprochene Infiltration sind nur an der unteren Grenze des gelben sklerosierten Bezirkes übrig geblieben. Die Empfindlichkeit der Narbe ist fast normal. Nirgends Zerfall zu sehen. 10./XII. Hyperämie fast verschwunden. Die Narbe ist ziemlich elastisch. Der Kranken wurde Massage der sklerosierten Gegend empfohlen. 9./I. 1914. Die Bewegungen werden durch die Narbe gar nicht mehr beschränkt.

Bei Zusammenfassung unserer Beobachtung können wir konstatieren, daß das Röntgenulkus, welches während 5 Monate keine Tendenz zur Heilung zeigte, nach Anwendung der Behandlung mit der Pfannenstillschen Methode sich zu reinigen und mit Epidermis zu bedecken anfing, wobei diese stark ausgesprochene Besserung nach 4 Monaten gleichzeitig



mit Unterbrechen der angewandten Behandlung zum Stillstand gekommen ist. Das Ulkus fing sogar an, von neuem zu zerfallen, aber nach Wiederaufnahme der Behandlung heilte es mit gleichzeitiger Abnahme der Schmerzhaftigkeit ganz zu. Die früher hyperämische Narbe wurde deutlich blasser. Der in dem Bereich des Geschwüres verschont gebliebene Hautbezirk verwandelte sich in eine stark sklerosierte Narbenfläche. Im ganzen brauchte das Ulkus vom Anfang der Behandlung zur völligen Heilung 7 Monate.

Zur Bewertung des erhaltenen Resultates muß festgestellt werden, wieviel Zeit überhaupt ein Röntgenulkus ohne chirurgischen Eingriff für seine Heilung braucht. Auf diese Frage kann aber keine genaue Antwort gegeben werden. Obwohl es angenommen wird, daß Röntgengeschwüre nach 22—28 H. oder 5-facher Erythemdosis entstehen, bemerkt Schultz mit Recht, daß in solchen Fällen traurige Folgen gewöhnlich durch Abwesenheit irgend welcher Dosierung entstanden sind, so daß es schwer zu entscheiden ist, ob in allen Fällen die Geschwüre bei gleicher Menge der absorbierten Energie entstehen. Deswegen kann auch selbstverständlich die für die Heilung der Geschwüre nötige Frist verschieden sein. Weiters kann auch die verschiedene Dauer der Heilung auch von der Ausbreitung und Tiefe der Nekrotisation abhängen. Derselbe Verfasser (Schultz) betont, daß die nach schwachen Dosen von überweichen Strahlen entstandenen Verbrennungen sehr oberflächlich sind und schnell heilen, indem sie der Reaktion nach Finsenbestrahlung ähnlich sind. Analoge Erscheinungen konstatieren auch Regaud und Nogier bei Anwendung sehr harter, durch 3—4 *mm* Aluminiumfilter durchgelassenen Strahlen. Die Beurteilung der Größe der Röntgenschädigung auf grund der Dauer der Latenzperiode der Reaktion wäre auch unrichtig, da bei sehr harten Strahlen die Nekrosenbildung tief entstehen und deswegen spät zum Vorschein kommen kann, wie es in der modernen Tiefenbestrahlung geschieht (Iselin, Speder, d'Halluin, Dietrich).

Zur Feststellung des Durchschnittstermins, der für die Heilung eines Röntgenulkus notwendig ist, kann man streng gesagt auch die empirischen Werte nicht benutzen, da die



Mehrzahl der Beobachter nur das Alter des konstatierten Geschwüres angibt, und ihre Mitteilungen mit der Angabe des Fortbestehens des Ulkus oder der durchgeführten Operation schließen. Nach den vorhandenen Literaturangaben wurde in 20 Fällen das Röntgenulkus in den ersten 6 Monaten nach seinem Entstehen beobachtet, in 7 Fällen nach 7—12 Monaten, in 6 Fällen existierte das Geschwür seit $1^1/_2$, 2, $2^1/_2$ und 3 Jahren. In 2 Fällen der letzten Gruppe trat fast völlige Heilung auf nach 2 J. 2 Monaten und nach 2 J. 6 Monaten, aber in einem Falle von 3-jähriger Dauer mußte doch endlich eine Operation durchgeführt werden. In 4 Fällen mit oberflächlichen Verbrennungen trat die Heilung schon nach 1—2—5 Monaten ein. Also in der kleineren Zahl der Fälle (in 4 aus 37 Fällen, d. i. in 11%) wurde die Heilung in der ersten Hälfte des ersten Jahres erzielt, doch waren dies äußerst leichte Fälle, wie es die Autoren selbst bemerken. In Wiesels Fall gelang es ungeachtet der Operation (im 5. Monat der Krankheit) die Heilung erst am Ende des 9. Monats zu erzielen. In Volks Fall fand die 1. Operation im 5. Monate, die Heilung erst im 11. Monate statt. Deswegen soll ohne Exstirpation und Plastik in der Regel eher eine spätere Heilung angenommen werden: ein Jahr muß nach unserer Meinung als minimale Frist für die Heilung eines Röntgenulkus von mittlerer Dimension und Tiefe angenommen werden.

Von diesem Standpunkte aus muß unser Fall als ein besonders rasch verlaufender angesehen werden, da die Heilung der exulzerierten Fläche gerade zu diesem kürzeren Termin erzielt worden war. Wollen wir auch annehmen, daß diese Heilung noch nicht ganz definitiv ist (Hyperämie und partielle Infiltration der Narbe, Auftreten und Heilung kleiner Geschwürchen in der Narbe), so scheint die Dauer der Epidermisierung in diesem Falle um so mehr ungewöhnlich rasch zu sein, denn gewöhnlich wird die Geschwürfläche vor ihrer gänzlichen Reinigung von der Epidermis nicht überzogen. Eine Beschleunigung in der Reinigung des Geschwüres und das Abnehmen seiner Dimensionen fiel sehr deutlich mit dem Anfang der angewendeten Behandlung zusammen und die erhaltenen Resultate scheinen wirklich von ihr unterstützt worden

zu sein, weil das Aufhören der Behandlung (im Frühjahr 1913) zum Zerfall der schon geheilten Bezirke führte und die Erneuerung der Behandlung wieder die Heilung zur Folge hatte. Gewiß gibt eine einzige Beobachtung, die wir besitzen, kein Recht, irgendwelche absolute Schlüsse zu ziehen, aber der Einfluß der Behandlung auf den Gang der Heilung auf Grund des Gesagten scheint uns sehr wahrscheinlich zu sein. Die Wirkung der ausschließlichen äußeren Behandlung der Röntgengeschwüre mit Hydrogenium peroxydatum ist im allgemeinen schwach; in den Fällen von Volk und Wiesel konnte doch die Operation (Entfernung der Sequester, Exstirpation und Plastik) nicht vermieden werden. In Loebs Fall bekam man nach einem Monate (i. e. nach 5monatlicher Existenz) eine nicht völlige Reinigung des Geschwüres, aber seine Dimensionen blieben unverändert. Der Einfluß einer einfachen Jodtherapie auf Röntgengeschwüre wurde, soviel uns bekannt ist, von niemandem geprüft, doch könnte theoretisch eine Wirkung dabei nur beim Vorhandensein gleichzeitiger durch Jod beeinflußbarer Krankheiten (Syphilis, Mykosen, Arteriosklerose etc.) erwartet werden. Gegen Syphilis spricht bei unseren Kranken die Abwesenheit diesbezüglicher Erscheinungen und negative Wassermannsche Reaktion. Wir haben auch keine Gründe für die Annahme einer Mykose (z. B. Sporotrichosis), wobei die Heilung nach hohen Joddosen viel schneller zustande kommen sollte. Die Arteriosklerose im Alter unserer Kranken (58 J.) kann nicht ausgeschlossen werden, obwohl der Blutdruck nicht erhöht ist, die zugänglichen Arterien nicht hart und nicht gewunden sind. In Beziehung zum Röntgenulkus aber, bei dem so wie so Veränderungen der Gefäßwand (Gaßmann, Volk) vorhanden sind, muß die günstige Jodwirkung auf die Gefäße, wenn sie hier angenommen werden darf, in jedem Falle doppelseitig sein, da die Veränderungen der Gefäße bei der Arteriosklerose und bei Röntgenreaktion in den Hauptzügen gleich sind (Verengung und Obliteration des Lumens). Deswegen kann die kombinierte Jod-H_2O_2-Behandlung, die in den Geweben zur Spaltung der Jodsalze mit nachfolgender Entstehung des freien Jodes in statu nascendi führt, besonders vorteilhaft sein. Obwohl die tägliche von uns verordnete JNa-Dosis höher als

die von Pfannenstill vorgeschlagene ist, haben wir doch keine schlimmen Folgen davon (Verbreitung der Nekrose) gesehen und glauben, daß bei geringer Durchgängigkeit der Gefäße im Geschwüre die Menge des entstandenen Jods nicht allzu groß sein dürfte. Eher sollte man sich vor allgemeinen toxischen Erscheinungen eines schweren Jodismus hüten (vergl. akute jodische Polyarthritis in einem Sporotrichosisfalle von Adamson). Selbstverständlich muß bei Intoxikationserscheinungen und andererseits beim Anfang unzweifelhafter Heilung mit der Intensität der Jodtherapie und der Konzentration der Hydrog. peroxyd.-Lösung heruntergegangen werden. Reuterskiöld, der einzige Verfasser, der die Methode bei nicht tuberkulösen Geschwüren versucht hatte, fing mit 3+3+1[1]) an, ging nach Reinigung der Geschwürfläche zu 2+2+0·5 über und endigte mit 1+1+0·25.

Da wir also eine sehr günstige Wirkung der Pfannenstillschen Methode auf die Heilung in unserem Falle gesehen haben, möchten wir den Wunsch aussprechen, diese Methode, die nach unserer Erfahrung keine Gefahr mit sich bringt, auch von anderen geprüft zu sehen.

Zum Schluß sprechen wir unseren Dank unserem Chef, Herrn Prof. I. Th. Selenew, für seine stetige Kontrolle und für das Interesse an der angewendeten neuen Behandlungsmethode aus.

Literatur.

1. Apostoli. Comptes rendus du Congrès Intern. de Med. 1897, Moscou. p. 493—495. — 2. Bar et Boullé. Presse méd. 31./XII. 1901. p. 48. — 3. Bärmann und Linser. Münch. med. Wochenschr. 1904. p. 918. — 4. Codmann. Philad. Med. Journ. 1902. 8./12. III. Zit. nach Gocht Handbuch der Röntgenlehre 1903. — 6. Darier. Ann. de Derm. et de Syphiligr. 1912. p. 541. — 6. Dietrich. Fortschr. a. d. Geb. der Röntgenstr. Bd. 20. H. 2. p. 159. — 7. Doutrelepont. Deutsche med. Wochenschr. 1910. N. 6. p. 293. — 8. Freund. Grundriß d. ges. Radiotherapie. Wien 1903. — 9. Freund. Arch. of the Röntgen ray. vol. X. 1906. p. 293. — 10. Gaßmann. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 2. p. 199. — 11. Gaßmann. Arch. f. Derm. und Syph. Bd. 70. p. 97. — 12. Hager. Strahlentherapie. Bd. II. H. 2. 1913. p. 642. — 13. Haslund. Arch. f. D. und Syph. Bd. 118. H. I. p. 347. — 14. Hesse. Fortschr. a.

[1]) Die erste Zahl bezeichnet die tägliche NaJ-Dosis in Grammen, die zweite den Prozentgehalt der H_2O_2-Lösung und die dritte den Prozentzusatz von Essigsäure.



d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 17. p. 82. — 15. Hübner. Münch. med. Wochenschr. 1909. p. 424. — 16. Iselin. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 49—50. p. 2660 und 2734. — 17. Keating Hart. Wien. med. Wochenschr. 1909. p. 1854. — 18. Kollecker. Arch. f. D. und Syph. Bd. 100. p. 359. — 19. Krause. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 14. p. 161. — 20. Krause. Zentralbl. f. Röntgenstr. Bd. I. H. 3—4. p. 98. — 21. Lang. Wien. kl. Wochenschr. 1907. p. 330. — 22. Loeb. Derm. Zeitschr. 1912. H. 3. p. 250. — 23. Nogier. Arch. d'Electr. med. 1907. p. 138. — 24. Oudin. Comptes rendus du Congrès Intern. de Méd. 1897. Moscou. p. 459—490. — 25. Pagenstecher. Beiträge z. klin. Chirurgie. 1913. Bd. 82. p. 310. — 26. Pospelow. Verh. d. Mosk. Vener. und Derm. Ges. 1898/1899 (russisch). — 27. Pospelow. Handbuch d. Hautkrankh. 1905. p. 338 (russisch). — 28. Pfannenstill. Zentralbl. f. die gesamte Therapie 1911. H. I. — 29. Rammstedt und Jakobthal. Fortschr. a. d. Röntgenstr. Bd. 14. p. 14. — 30. Regaud und Nogier. Strahlentherapie. Bd. II. H. 2. p. 733. — 31. Reicher und Lenz. Verhandl. d. Deutsch. Röntgengesellsch. 1911. — 32. Reuterskiöld. Arch. f. kl. Chirurgie 1911. Bd. 98. H. 3. — 33. Savill. Lancet 1909. 18./XII. — 34. Schmidt. Kompendium der Röntgentherapie. Berlin 1913. (3. Aufl.) — 35. Schwartz. Deutsche militärärztliche Zeitung 1911. H. 9. — 36. Schwarz. Zit. nach Bélot. Traité de Radiotherapie. Paris 1905. p. 176—177. — 37. Schultz. Die Röntgentherapie in d. Dermatologie. Berlin 1910. — 38. Springer. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 9. p. 405. — 39. Strandberg. Pfannenstills Methode etc. Strahlentherapie Bd. I. H. 4. 1912. p. 501. — 40. Unna. Deutsche Mediz. Zeitung 1898. Nr. 20. p. 197. — 41. Unna. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1904/1905. Bd. 8. p. 67. — 42. Volk. Arch. f. Derm. und Syph. Bd. 87. p. 63. — 43. Weil. Journ. de Radiothérapie 1912. Nr. III. — 44. Wetterer. Handbuch d. Röntgentherapie 1908. — Wiesel. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 13. p. 245.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXIII.

Fig. 1. Röntgenulkus vor der Behandlung (Januar 1913). Hyperämie und Pigmentation an der Peripherie des Geschwüres.

Fig. 2. Narbe nach dem Röntgenulkus (November 1913). Atrophischer Saum an der Peripherie der Narbe.

Eingelaufen am 29. März 1914.



Fig. 1

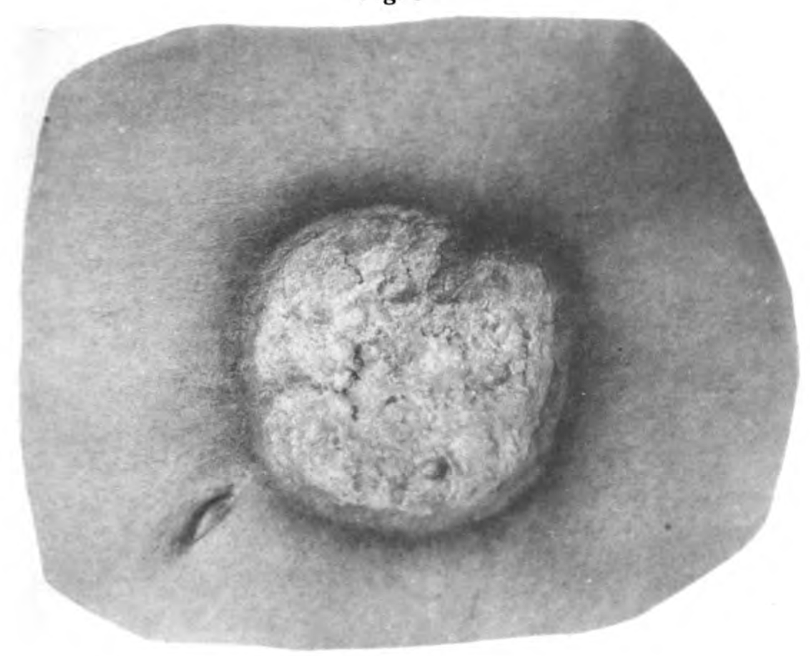
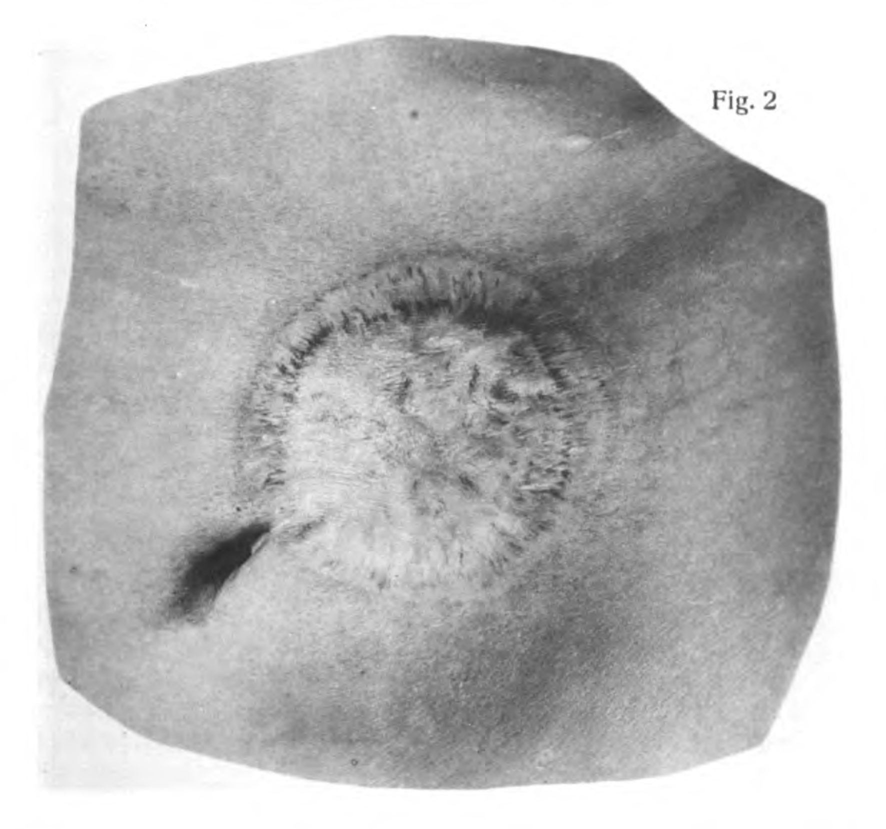


Fig. 2



Bogrow: Roentgendermatitis.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



Aus der dermat. Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses
(dirig. Arzt: Prof. Dr. Buschke).

Symmetrische Lipomatosis.

(Übersicht nebst Mitteilung von 2 Fällen, kombiniert mit Psoriasis und Arthritis.)

Von Prof. Dr. **A. Buschke** und Dr. **Matthissohn**.

(Hiezu Taf. XXIV—XXVI.)

Wie bei vielen anderen Geschwulstbildungen ist auch in der Erforschung der Entstehung und Weiterentwicklung der multiplen symmetrischen Lipomatose die Wissenschaft seit Jahrzehnten nicht viel weiter gekommen. Erheblich aufgeklärter ist die Ätiologie für die meisten solitären Fettwucherungen. Deren Wesen hat Virchow (114) in einem Kapitel seines klassischen Handbuches über „Geschwülste" erschöpfend und grundlegend behandelt. In unwesentlichen Punkten freilich ergänzt und richtig gestellt, sind seine darin niedergelegten Ansichten noch heute anerkannt. Dagegen sind die Meinungen über das Zustandekommen der oft beobachteten Multiplizität und sehr häufig gleichzeitigen Symmetrie bei den Lipomen erheblich geteilter. In all den zahlreichen, mehr oder weniger umfassenden Arbeiten spielt diese Frage eine große, wenn nicht überhaupt die größte Rolle. Um es gleich vorweg zu nehmen: Eine einheitliche Theorie für die multiple symmetrische Lipomatose aufzustellen, ist, wie auch Madelung (66), Payr (79) und andere betonen, wohl unmöglich, da die Entstehungsursache sicher nicht für alle Fälle die gleiche, für manche überhaupt völlig unaufgeklärt ist. In einer sehr ausführlichen Referatstudie, die am Schluß mehrere eigene Beobachtungen und eine detaillierte sachliche Kritik des Autors enthält, ist von Goebel (40) die Literatur bis zum Jahre 1895 zusammengestellt. Sie enthält fast alle bis dahin über diesen Gegenstand erschienenen beachtenswerten Publikationen. Wir lehnen uns an sie vielfach an. Sehr eingehend ist die Literatur der späteren Zeit über Lipomatose in den z. T. recht umfangreichen und kritischen Beiträgen von Lubarsch (63), Schridde (95) und K. Herxheimer und W. Schmidt (47) in Lubarsch und Ostertags: „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie" berücksichtigt.



Allgemeines über Lipome.

Die Kenntnis des klinischen Bildes der Fettgeschwülste ist zu allgemein bekannt, um es ausführlich skizzieren zu müssen. Die einzelnen Lipome präsentieren sich als Tumoren von Erbsen- bis Faust- selbst Kindskopfgröße, die häufig von einer Bindegewebskapsel umgeben und meist unter der Haut verschieblich, oft mit der Basis des Unterhautzellgewebes verklebt, aber selten mit der Haut verwachsen, rundlich und gelappt sind und auch auf der Schnittfläche einen meist deutlichen gelappten Bau erkennen lassen. Sie fühlen sich weich an, sind mehr oder weniger scharf von der Umgebung abgrenzbar und meist schmerzlos. Gelegentlich können natürlich durch Druck auf benachbarte Nervenstämme und auf sensible Hautäste die Tumoren einen mechanischen Reiz ausüben und dadurch sekundär Beschwerden verursachen (Gurlt (42), Riedel u. a.). Außerdem kann es, worauf Goebel (40) richtig hinweist, bei subkutaner Lage der Lipome leicht zu einem Durchtritt von kutanen Nervenfasern durch die Tumoren und so zu Schmerzhaftigkeit kommen. Auf die klinisch den gewöhnlichen Lipomen sehr ähnlichen aber schmerzhaften, von vielen Autoren als besondere Geschwulstformen beschriebenen Neurolipome und die Derkumsche Krankheit kommen wir später noch ausführlicher zu sprechen.

Gelegentlich wird bei demselben Patienten während einer sich auf Monate und Jahre erstreckenden Beobachtung An- und Abschwellen der Fettgeschwülste beobachtet (z. B. bei dem Maler Druwe). Doch diese Volumenveränderung spricht nach Goebel nicht etwa für plötzliche Neubildung oder Einschmelzung von Fettgewebe, sondern für lokale vorübergehende Stauungen des venösen oder Lymphstroms, zumal bei sehr exponierten Geschwülsten. Das Umgekehrte trifft nach ihm jedenfalls keineswegs zu. Auch die später zu erörternde Unnasche Theorie macht diese Auffassung plausibel. Eine andere Erklärung dieser auffälligen Erscheinung geben allerdings Desnos und Potain (30), welche gerade aus der Beobachtung des oft plötzlichen Auftretens und mitunter spontanen Verschwindens solche Lipome den rheumatischen Ödemen oder den Pseudolipomen gleichgestellt wissen wollen.

Die Lipome gehören zu den Neoplasmen, die fast am häufigsten zur Multiplizität neigen. Auch die symmetrische Anordnung wird nicht zu selten beobachtet. Bevor wir uns der Erklärung gerade dieser auffälligen Tatsache zuwenden, müssen wir uns noch mit der Entstehung und Entwicklung der Fettgeschwülste überhaupt befassen und die für



diese aufgestellten Theorien, wenigstens soweit sie heute noch Anspruch auf wissenschaftliche Bewertung haben, besprechen. Denn da die multiple symmetrische Lipomatose sich äußerlich, worauf schon der Name hindeutet, nur durch die Anordnung und ihre fast immer zu beobachtende Vielheit von den zirkumskripten solitären Fettwucherungen unterscheidet, so wird auch ihr Zustandekommen naturgemäß viele Analogien mit letzteren aufweisen müssen.

Theorien über Lipome.

Nach Virchow (114) gleichen die Lipome histologisch wie chemisch den Zellen des Mutterbodens und entstehen aus präformiertem Fettgewebe. Mitunter ist es nach ihm oft unmöglich, eine reine Fetthyperplasie von echtem Lipom zu unterscheiden. Bei jeder Fettgeschwulstbildung ist ein chronischer Reizzustand im Fettgewebe vorangegangen, oder es muß überhaupt eine örtliche oder allgemeine Prädisposition für Fettwucherung vorhanden sein. Solche Prädisposition ist entweder angeboren, d. h. wahrscheinlich ist die Anlage dazu schon in den Generationsprodukten vorhanden, oder wird durch unzweckmäßige Lebensweise (übermäßigen Fettgenuß, Alkoholismus usw.) erworben. Diese diätetischen Fehler hält Virchow für die Ursache, daß die Lipome gerade das mittlere Alter bevorzugen. — Nach Virchow können auch entzündliche Prozesse an den Lymphdrüsen, die sich zunächst vergrößern, nach Ablauf der Entzündung schrumpfen und dann zu reichlicher Fettgewebswucherung um die atrophischen Drüsen Veranlassung geben, in Frage kommen. Die Lipomatosis multiplex sym. hält Virchow für eine Mittelform zwischen den gewöhnlichen Lipomen und „jenen großen, über ganze Regionen des Körpers sich erstreckenden diffusen Entwicklungen, die man nicht immer Geschwülste nennt", also der Polysarzie.

Nach Unna (112) werden infolge erhöhter zentripetaler Fettzufuhr aus dem nächsten fettbereitenden Organ oder wegen gesteigerter Stauung der fettreichen Lymphe im Hypoderm mehr Bindegewebszellen zur Fettaufspeicherung veranlaßt und führen so zur Bildung hyperplastischer Lipome. Diese Stauungsvorgänge erklärten das Vorkommen von Lipomen besonders an der Stelle von Narben und Druckflächen (bei Lastträgern etc.). Lubarsch (63) erscheint diese Theorie auch für die multiple symmetrische Lipomatose recht überzeugend, zumal für die Fälle auf arthritischer und „Erkältungs"basis, weil sie eine Zuhilfenahme der unbewiesenen mystischen Beteiligung des trophischen Einflusses der Nerven überflüssig mache.

Der Unnaschen Theorie nähert sich auch eine Beobachtung von R. Schwarz (96). Durch Einschnürung bei einem Netzstück, das später mit einer eingeklemmten Hernie zusammen reseziert wurde, war der rückläufige Blutstrom erschwert worden. Infolgedessen kam es zu einer Hyperplasie des Fettgewebes in den peripheren Teilen des Netzes.

Nach Klebs (53) entsteht das Fettgewebe aus besonderen Bindegewebszellen, Lipoblasten.

Dertinger (29) sieht den Ausgangspunkt besonders der tiefsitzenden Lipome in dem bereits vollentwickelten Fettgewebe der Gefäß-, Nerven- und Sehnenscheiden.

Aievoli (2) hält das Lipom für keine Neubildung im wahren Sinne des Wortes, sondern für eine sichere Störung des normaler Weise vorhandenen Gleichgewichts zwischen Ablagerung und Verbrauch des Fettes. Die Ursache dieser trophischen Anomalie liege in der Verteilung und Funktion des elastischen Gewebes, das seiner Aufgabe als Regulator der Lymphzirkulation und als Erhalter des Gleichgewichts nicht gerecht werde. Auch die Cohnheimsche (22) Theorie über die Entstehung von Geschwülsten verdient bezüglich ihrer Anwendbarkeit auf die Lipome ernstlich in Erwägung gezogen zu werden. Nach dieser sollen alle Tumoren durch persistierende embryonale Keime zustande kommen, die auf einen beliebigen äußeren Reiz hin, z. B. durch Trauma, zur Proliferation gebracht werden. So verständlich diese Hypothese für die solitären Fettgeschwülste erscheint und wahrscheinlich auch mit sehr viel Recht oft bei diesen als Entstehungsursache angenommen werden muß, so wenig verwertbar ist sie wohl für die multiple symmetrische Lipomatose. Man bedenke, es müßte dann auch eine analoge Symmetrie in den Keimanlagen der späteren Fettgeschwülste vorhanden sein. Diese Annahme erscheint sehr gekünstelt und wird auch von den meisten Autoren, soweit diese die Cohnheimsche Lehre überhaupt anführen, als wenig wahrscheinlich betrachtet. Askanazy (6) spricht ihr sehr das Wort. („Die multiplen symmetrischen Lipome haben ihre Quelle oft in mehrfach versprengten Fettgewebskeimen.") Auch Alsberg (3) setzt bei den Lipomen eine Disposition für Tumorenbildung überhaupt voraus.

Wenn wir die bisher für die isolierten zirkumskripten Lipome angeführten Theorien im Zusammenhang betrachten, so gibt keine bis auf die letztangeführte von Cohnheim einen rechten Aufschluß über die oft bei ihnen zu beobachtende Symmetrie. Auch die Virchowsche Anschauung, wenigstens über die multiple symmetrische Lipomatose erscheint als reine, durch nichts begründete Theorie.



Histologische Untersuchungen.

Bevor wir uns den speziell für die multiple symmetrische Lipomatose aufgestellten Theorien zuwenden, wollen wir erst im Zusammenhang die Resultate betrachten, welche die histologischen Untersuchungen an intra vitam und auch von Sektionen gewonnenem Material gezeitigt haben. Wir wollen es gleich vorweg nehmen: Auch sie haben keine genügenden Aufschlüsse für die Ätiologie der multiplen symmetrischen Lipomatose erbracht. Ein Teil derselben wurde aus rein diagnostischen Gründen zur Sicherung der klinischen Diagnose Lipom angestellt, so in den eigenartig lokalisierten Fällen von Martin (68), Sprengel (102), Vossius (116) und anderen und bei den mannigfachen Mischgeschwülsten (Angio-, Neurolipome etc.). Der weitaus größere Teil der histologischen Untersuchungen erfolgte zur Erforschung der Ätiologie. So betonen Haferkorn (43) und Spitzer (101), keinen Zusammenhang mit Nerven oder Blutgefäßen gefunden zu haben.

Jeanselme und Buffnoir (49) konnten bei ihrem 35jähr. Patienten keine lymphatische Substanz in den Geschwülsten nachweisen.

Auf die mikroskopischen Untersuchungen von Alsberg und von Desnos und Potain (30) kommen wir in späteren Abschnitten zurück. Den histologischen Befund Virchows sehen wir von Goebel bestätigt. Auch dieser fand in Hals- und Inguinallymphdrüsen eines an Carcinom. ventricul. gestorbenen Patienten mit multipler symmetrischer Lipomatose am Halse, an den Armen, am Rücken und am Bauch, die seit 16 Jahren bestand, eine von der Peripherie nach dem Zentrum zu fortschreitende Substitution des Drüsen- durch Fettgewebe derart, daß fast immer nur noch in der Mitte normales Drüsengewebe vorhanden war. Manche Fetträubchen machten den Eindruck ungewöhnlicher Lymphdrüsen. Diese selbst erschienen an Zahl und Größe vermindert.

Askanazy (6) kommt auf Grund ähnlicher histologischer Untersuchungen an mesenterialen Lipomen eines an metastasierendem Schilddrüsenkarzinom gestorbenen 33jährigen Dienstmädchens zu demselben Resultat. Der Autor vergleicht diesen Involutionsprozeß mit dem analogen Vorgang bei der Thymusdrüse in den ersten Lebensjahren und mit der Verwandlung des roten lymphatischen Knochenmarks in Fettmark. Askanazy nimmt für diesen Fall von multipler symmetrischer Lipomatose eine unaufgeklärte, vielleicht mit dem Sarkom der Schilddrüse in Zusammenhang stehende Erkrankung zahlreicher Lymphknoten an, ohne indessen bei anderen ähnlichen Krankheitsbildern andere Entstehungsursachen auszuschließen.



In einem von Lubarsch (63) sezierten Falle bestanden an beiden Unterarmen verschieden große, subkutane, symmetrische, im Gebiet der Nervi ulnares liegende Lipome. Weder makro- noch mikroskopisch ließ sich bei diesen ein direkter Zusammenhang mit Nervenfasern feststellen. Auch sonst haben die vier Obduktionen, bei denen selbstredend die Lipomatosis nur Nebenbefund war, in keiner Weise dazu beigetragen, durch Nachweis krankhafter Veränderungen an inneren Organen, speziell an der Thyreoidea und am Zentralnervensystem Klarheit in das Dunkel der Ätiologie der multiplen symmetrischen Lipome zu bringen. Nur Askanazy fand kleine nekrotische Herde an der Hypophysis cerebri. Einen Schluß zieht er nicht daraus, ebenso wenig wie er auch den erhobenen Lymphdrüsenbefund für andere Fälle verallgemeinern will. Lubarschs, Goebels, Hallopeau und Jeanselmes (45) Sektionsbefunde bringen gar nichts für die Lipomatosis allgemein Verwertbares.

Groschs Drüsentheorie.

Eine bedeutsame Rolle in der Frage nach den Ursachen der multiplen symmetrischen Lipome hat die wohl in allen Publikationen kritisierte Theorie von Grosch (41) gespielt, da sie von einem bis dahin ganz außer Acht gelassenen Gesichtspunkte ausgeht. Nach Grosch, der in seinen sehr sorgfältigen, fragmentarischen „Studien über das Lipom" — die Arbeit wurde nach seinem Tode von seinem Chef, Prof. Wahl-Dorpat im Jahre 1887 veröffentlicht — seine Untersuchungen an 760 eigenen und Literaturfällen, darunter von 14 Patienten mit multipler symmetrischer Lipomatose aus der ausländischen Literatur und einen selbst beobachteten Fall einer 42jährigen Bäuerin aus der Dorpater Klinik mitteilt, sind sich Obesitas und Lipombildung ihrem Wesen nach völlig ähnlich. Eine Schädigung der sekretorischen Nervenfasern führe zu zirkumskripten Lipomen, eine Störung an Nervenzentren zu allgemeiner Obesitas. Die Lokalisation der Fettgeschwülste entspräche der Anordnung des Fettpolsters bei Obesitas. Grosch hat besonders auf die Lokalisation der Lipome sein Augenmerk gerichtet und glaubt deren Bildung mit den Hautdrüsen in Zusammenhang bringen zu können. Nach ihm stehen Dichtigkeit und Häufigkeit der Lipomlokalisation in umgekehrtem Verhältnis zu dem relativen Talg- und Schweißdrüsengehalt der betreffenden Hautgebiete. Das häufiger dabei vorkommende symmetrische Auftreten erklärt er mit der Symmetrie auch der Drüsen. Da aber die letzteren von selbständig funktionierenden Nerven mit gemeinsamen Zentrum



in der Medulla oblongata et spinalis innerviert werden, so ist die Lipomatosis das Symptom einer zentral bedingten Trophoneurose.

a) Anhänger der Theorie.

Vollständig zustimmend zu der Theorie von Grosch äußern sich nur wenige Autoren. Ehrmann (35) glaubte deren Richtigkeit an 25 Literatur- und 5 eigenen Fällen — 4 Männer von 28—64 Jahren und 1 Mädchen von 15 Jahren — erwiesen zu haben. „Die symmetrisch verteilten Hautdrüsen haben „wohl“ eine nervöse Störung zentralen Ursprungs mit Sekretverminderung erfahren.“ F. J. Koch (55) vertritt auf Grund von 23 Fällen in seiner Dissertationsarbeit gleichfalls den Standpunkt von Grosch: „Je mehr Hautdrüsen, desto weniger Lipome.“

Eine ganz unumwundene Anerkennung findet die Theorie von Grosch in der Arbeit von Wedel (117). Dieser Autor stellt darin die Lehre von der antagonistischen Lokalisation der Lipome und Atherome auf. „Die Geschwülste wären nicht regellos verteilt. Die Lipome bevorzugen drüsenarme, die Atherome im Gegensatz dazu drüsenreiche Hautregionen.“

Langer (60) bekennt sich an der Hand von 32 Literatur- und 6 Fällen aus der Billrothschen Klinik — 5 Männer von 34—49 Jahren, darunter der oft in der Literatur erwähnte Maler Druwe aus Braunschweig, und eine 55jährige Dienstmagd — zu der Anschauung von Grosch in bezug auf Lokalisation und Prozentsatz des Standorts. Nicht zutreffend sei sie jedoch für die subfaszialen Lipome. Auch gäbe sie keine Erklärung dafür, daß nach Exstirpation einzelner Fettgeschwülste keine örtlichen Rezidive aufträten, obwohl die Sekretionsverhältnisse der Haut die gleichen blieben.

Katzenellenbogen (50) stimmt ebenfalls auf Grund von 88 Beobachtungen der Theorie von Grosch zu. „Die symmetrischen Lipome entstehen entweder durch fehlerhafte, d. h. gesteigerte Fettproduktion oder durch fehlende Fettausscheidung der Haut, die auf einer Erkrankung des Rückenmarks beruhe und mit Schweiß- und Talgdrüsensekretionsstörungen verbunden sei.“

Endlich billigt auch Ackermann (1), der andere Ätiologien ausschließt, die Hypothese von Grosch. Sein Beobachtungsmaterial sind 2 Männer von 35 beziehungsweise 40 Jahren. Bei dem einen stand der „Fetthals“ im Vordergrund, der andere hatte eine typische multiple symmetrische Lipomatosis. Das gleiche tut Brohl (16). In neuerer Zeit haben sich auch noch Spitzer (101) und Tillmanns (110) zu der Groschschen Theorie bekannt.



b) Gegner der Theorie.

Plattner (82), der 102 Fälle tiefgelegener Lipome beschreibt, lehnt die Groschsche Theorie entschieden ab. Er weist darauf hin, daß dessen Anschauung allenfalls auf die Lipome der Haut, aber nicht auf die der Schleimhäute, serösen Häute usw. anwendbar wäre. Auch müßten nach derselben Rezidive nach Exstirpation häufig auftreten. Payr (79) hält die Theorie von Grosch für zu verallgemeinert, jedoch nicht für verfehlt. Für die Fälle ohne nervöse Prodrome treffe sie zu. An der Hand einer Aufstellung des Drüsenreichtums in den einzelnen Hautbezirken weist er in einem genau untersuchten Fall — es handelt sich um einen abgemagerten neurasthenischen Patienten mit 58 symmetrischen Geschwülsten, alle entsprechend dem Verlauf von Nervenstämmen angeordnet, deren Entstehung Schmerzgefühl und andere nervöse Störungen voraufgingen — nach, daß die Lokalisation der Tumoren der Erklärung von Grosch nicht entspräche. Denn die an Drüsen reiche Haut von Schulter, Nacken, oberem Teil des Rückens und Halses sei bei seinem Patienten frei geblieben.

Köttnitz (58) erkennt den Scharfsinn, der in Groschs Drüsentheorie zum Ausdruck komme, an. Aber sehr oft versage sie, besonders bei den symmetrischen Lipomen. Köttnitz beruft sich auf 14 Literatur- und 2 eigene Fälle, auf die wir bei anderer Gelegenheit noch zu sprechen kommen.

Stoll (104) bekennt sich gleichfalls als Gegner von Grosch. Der Autor sah unter 133 Fällen von Lipomatosis 6 mal Multiplizität und bei diesen wieder 2 mal auch noch Symmetrie. Der eine dieser Patienten ist ein 51jähr. Ökonom mit einem an „Fetthals" erinnernden Krankheitsbild. (Beginn am Nacken, dann Unterkiefer, zuletzt beide Schläfen.) Der andere hereditär belastete Patient, ein 33jähriger Kaufmann, bot den typischen Madelungschen Symptomenkomplex.

Tichow (109), der 3 Fälle von multipler symmetrischer Lipomatosis auf den Vorderflächen der Unterarme, den Außen- und Hinterflächen der Schenkel und in der Lumbalgegend beobachtete, bekämpft ebenfalls die Ansicht von Grosch. Auch Alsberg (3) tut dies nachdrücklich. Schließlich erklärt Lubarsch die Lehre von Grosch für eine gezwungene, zum mindesten nicht allgemein gültige Hypothese und Goebel verlangt, man solle diese Theorie „ad acta legen", da das spärliche zu ihren Gunsten sprechende Material ihre Unzulänglichkeit beweise.



Rheumatische und arthritische Ätiologie.[1])

Eine große Gruppe von Autoren spricht von chronischen Irritamenten, meist rheumatischer und arthritischer Provenienz, als ätiologische Faktoren der multiplen symmetrischen Lipomatosis. Daneben bestünden meist auch noch nervöse Alterationen. Wir müssen hierher zunächst den schon an anderen Stellen aufgeführten Fall von Sprengel (102) mit symmetrischen Lipomen an beiden Fußrücken rechnen, bei dem seit 2 Jahren chronische rheumatische Affektionen an mehreren Gelenken bestanden. Khröv (51) vertritt mit Berufung auf Verneuil den Standpunkt des arthritischen Ursprungs der Lipomatosis. In erster Reihe gehört die Mehrheit der französischen Forscher zu dieser Richtung. Eine zusammenfassende Darstellung über die Ansicht der „Pariser Schule" enthält die Arbeit von Bouju (15). Es werden darin angeführt: 1. Der Paralytiker von Targowla (106) (cf. späteren Abschnitt), 2. der gleichfalls später noch erwähnte Pat. von Bucquoy (20) mit Ischias, 3. ein Patient von Reudy (87) mit multiplen Lipomen nach Rheumatismusattacken, 4. die ebenfalls in einem folgenden Abschnitt noch genauer besprochene Patientin von Dartigolles (26) mit mannigfaltigen rheumatischen und nervösen Beschwerden, 5. ein 45jähriger Patient, der Alkoholiker und Rheumatiker ist von Antony (5) mit multiplen symmetrischen Lipomen am unteren Rumpf, an den Vorderarmen und den Oberschenkeln, 6. ein Kranker von Siredey (100) mit Attacken von Polyarthritis und Purpura neben einer Lipomatosis multiplex symmetrica. Der Autor spricht hier von einer rheumatischen Diathese. Ein nervöser Ursprung wäre nicht vorhanden, da die Schmerzempfindung nicht dem Nervenverlauf entspreche und da ferner Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen und Dystrophien fehlen.

Das Resümee Boujus nach Literatur- und eigenen Fällen ist kurz folgendes: Alkoholismus sei oft ätiologisch, fast immer aber Arthritis nachweisbar. In England besonders seien häufig symmetrische Lipome mit Arthritis kombiniert. Das spräche sehr für seine Theorie. Häufige arthritische Attacken schädigen das Nervensystem infolge trophischer Störungen im Zellgewebe unter anderem durch Bildung von Lipomen (?). Wenn auch jegliche pathologisch-anatomische Veränderungen am Nervensystem fehlen, glaubt der Autor doch, daß die Lipome unter seinem Einfluß ständen und sich weiter entwickeln. Auch

[1]) Die Adiposis dolorosa und das Neurolipom werden an einer späteren Stelle behandelt.



Mackenzie (65) sah bei einem Manne seit 12 Jahren bestehende multiple Lipome, besonders an den Extremitäten, im Anschluß an akuten Rheumatismus auftreten. Du Castel (21) beobachtete einen 66jährigen Mann mit symmetrischen Lipomen in der Lendengegend, im Nacken, am Zungenbein, am Sternum, an den Knien und den Oberschenkeln, der mit 26 Jahren einen schweren Gelenkrheumatismus durchmachte und 14 Jahre (!) danach die ersten Fettgeschwülste bekam. Mit 64 Jahren trat Wachstumsstillstand derselben ein.

Lubarsch lehnt für diesen Fall, wegen der langen Zwischenzeit wohl auch mit Recht, einen Zusammenhang mit der Polyarthritis ab.

Pseudolipome. Rheumatisches Ödem.

Wir müssen in diesem Abschnitt ein Krankheitsbild erwähnen, das zu den Geschwülsten (?) rheumatischer Herkunft sicher gehört, von manchen Forschern aber mit dem besonderen Namen „Pseudolipom" oder „rheumatisches Ödem" belegt wird. Wir haben an einer früheren Stelle unserer Arbeit von der Beobachtung des Ab- und Wiederanschwellens der Fettgewebswucherungen bei Patienten gesprochen und dabei die sehr plausibel erscheinende Erklärung Goebels für diese Tatsache angeführt. Gerade dieses Phänomen der Volumenveränderung der Fettgeschwülste hat in erster Reihe einige französische Autoren zur Einführung von neuen Bezeichnungen (Pseudolipom, rheumatisches Ödem) veranlaßt. Nach Dieu (31), der eine ausführliche Arbeit darüber im Jahre 1886 veröffentlicht hat, ist die Einführung dieses Namens auf Monnerat Ende der 70er Jahre zurückzuführen. Die ausführlichere Beschreibung dieses Krankheitsbildes erfolgte dann später von Dovaine, Verneuil, Potain, Petit und anderen. Wir skizzieren nach Dieu die Pseudolipome kurz als teigige, unscharf begrenzte, symmetrische Tumoren, fast ausschließlich in der Regio supraclavicularis lokalisiert. Sie kommen besonders bei chronischem Rheumatismus vor, entstehen meist plötzlich und persistieren lange. Auch das chronische essentielle neuropathische Ödem sei arthritischer Natur. Die Prognose bei beiden sei günstig, Operation sei verwerflich, die Arthritis müßte energisch behandelt werden.

Mathieu (69) gebraucht die gleichen Bezeichnungen, hält die Affektionen aber für nervösen Ursprungs, da sie bei neuropathischen Individuen, bei Kretinismus und Myxödem vorkommen, und nimmt eine wahrscheinliche Schädigung der trophischen oder vasomotorischen Nerven an. Er beschreibt 2 Fälle von Pseudolipomen bei älteren Frauen mit arthritischen



Beschwerden. Bei der einen 65jährigen Patientin waren symmetrische Geschwülste (echte Lipome?) an den Hüften und unteren Extremitäten entstanden, nachdem 2 Jahre zuvor permanente Schmerzen und Paroxysmen spinalen Ursprungs vorangegangen waren. Daneben bestanden Ischias, Varizen und Ödeme der Beine. Der Autor nimmt an, daß sich aus solchen arthritischen erythematösen Ödemen Pseudolipome und aus diesen erst die echten Lipome entwickeln. Zu dieser Annahme glaubt er sich um so eher berechtigt, als Lipome und Erytheme die gleiche (?) Ursache (Rheumatismus) hätten. Übrigens vertritt auch Goebel die Ansicht, daß die rheumatischen Ödeme beziehungsweise Pseudolipome wohl die Vorstufen von Lipomen seien.

Auch Desnos und Potain halten bei einer von ihnen beobachteten Frau, die früher und auch noch nach dem Auftreten von zahlreichen, meist sehr weichen symmetrischen Tumoren von Kirsch- bis Kleinapfelgröße vielfach an Rheuma litt, die Bezeichnung Pseudolipome schon wegen des zeitweisen Verschwindens der Geschwülste für angebrachter. Die Autoren weisen nervöse Einflüsse nicht zurück, wahrscheinlicher aber ist ihnen die rheumatische Ätiologie.

Der weitaus größte Teil der Autoren spricht von nervösen Einflüssen als ätiologischen Momenten der multiplen symmetrischen Lipomatosis. Wenn man indessen der zweifellos berechtigten Forderung Askanazys (6), es müßten dann auch sichere nervöse Symptome und Schmerzen das Auftreten der Lipome begleiten, beipflichtet, so muß man die Ätiologie eines Teiles derselben als nicht sicher aufgeklärt bezeichnen. Denn der Beweis des Zusammenhanges der Lipome mit dem Nervensystem ist nach dieser Richtung nicht von allen Autoren erbracht worden.

Henningsen (46), der unter 109 Fällen von Lipomen der Kieler chirurgischen Klinik nur 6 mal multiple und nur 1 mal auch diffuse symmetrische Lipome sah, spricht bei letzterem Fall wegen vieler nervöser Beschwerden von trophoneurotischer Atiologie. Es handelte sich um einen 59jährigen Schmied, Potator strenuus und Syphilitiker, der unter gleichzeitiger Abnahme der Arbeitsfähigkeit wegen leichter Ermüdung, Atembeschwerden, Herzklopfen und Polydypsie straußenei- bis knabenkopfgroße symmetrische Lipome am Nacken, an den Oberarmen und in der unteren Bauchgegend bekam. Alkohol und Lues werden indessen als ursächliche Faktoren nicht mit Bestimmtheit abgelehnt.

Spitzer (101) schließt aus der beiderseits in gleicher Weise den Nervenbahnen entsprechenden Anordnung der Lipome auf deren nervöse Entstehung. Schemensksz (93) plädiert für trophoneurotische Ursache zentralen und peripheren Ur-



sprungs in der Haut und den tiefer liegenden Teilen bei seinen beiden Fällen von multiplen symmetrischen Lipomen. Kleissel (54) hält die multipel und symmetrisch auftretenden Fettgeschwülste als durch Störungen der sekretorischen Zentren von Gehirn und Rückenmark bedingt, bei den solitären Lipomen vermutet er periphere nervöse Alterationen in der betreffenden Hautpartie. Wir haben bereits bei der Groschschen Theorie gesehen, daß die Lipomatose mit nervösen Ursachen zentralen oder peripheren Ursprungs in Zusammenhang gebracht wird. Noch weniger sind die Fälle mit rheumatischer und arthritischer Ätiologie mit Sicherheit von den „nervösen" zu trennen, zumal mitunter beide Ursachen kombiniert sind. (Bouju, Antony, Dartigolles, Desnos und andere.)

Ob subjektive Kälteempfindungen und auch objektiv sicher nachweisbare Temperaturherabsetzung ausreichen, um eine Mitbeteiligung des Nervensystems anzunehmen, ist nach Goebel sehr gewagt. Denn die exponiertere Lage der Geschwulstpartien gegenüber der sonstigen Hant genüge allein, um den Temperaturunterschied zu erklären. Höchstens könne man an die Möglichkeit der nervösen Ätiologie der Erkrankung in den Fällen denken, wo Neuritiden, Tabes, Paralyse und andere Psychosen und Klimakterium etc. die multiple symmetrische Lipomatose begleiten.

So sah Salomoni (89) bei einer 57jährigen Frau mit Gesichtsneuralgie multiple symmetrische Lipome an den oberen Extremitäten, Affektionen, die nach dem Autor im Zusammenhang stehen (?). Bei einem 51jährigen Patienten (Alkoholiker) Bucquoys (20), wo die zahlreichen nicht scharf abgegrenzten symmetrischen subkutanen Tumoren am Hals, Rumpf und den Armen Warzen- bis Orangengröße hatten, bestand hartnäckige Ischias. Ebenfalls an Ischias erkrankt war der 53jähr. Patient von Gurlt und zwar wohl erst sekundär durch Druck seitens der benachbarten Lipome. Ein auch hierher zu rechnender Fall von Matthieu ist bei der Adiposis dolorosa erwähnt. Die junge Patientin von Dartigolles (26) mit diffusen größeren, nicht genau symmetrischen Lipomen war neuropathisch belastet, litt selbst an Migräne und Rheuma und, wie Verf. annimmt, infolge mechanischer Behinderung der Blutzirkulation an Cessatio mensium. Unter 4 eigenen Fällen, 3 Männer von 39 bis 55 Jahren und eine 63jährige Wäscherin mit multiplen symmetrischen Lipomen, von Haferkorn (43) befinden sich 2 mit neuralgischen Schmerzen im subkutanen Bindegewebe (Adiposis dolorosa?). Haferkorn, der übrigens über ein großes Material von symmetrischen multiplen Lipomen verfügt — unter 84 Fällen 38 mal Symmetrie — erkennt die trophoneurotische Natur der Erkrankung an, obwohl er die An-



ordnung der Lipome nicht genau dem Verlauf der Nerven oder Lymphgefäße entsprechend beobachten konnte.

In einem von Moscato (74) beobachteten Fall handelte es sich um einen gleichfalls neuropathisch belasteten Mann, bei dem es angeblich infolge trophischer Neurose mit konsekutiver adipöser Dystrophie zur Bildung von z. T. symmetrischen Lipomen kam. Meist aber waren sie nur einseitig an Brust und Bauch lokalisiert, ohne genau an bestimmte Nervengebiete gebunden zu sein. Die Entwicklung war von lanzinierenden Schmerzen begleitet. Daneben bestanden profuse Schweiße an beschränkten Stellen und allgemeine körperliche Schwäche. Wedel (117) und andere Autoren beobachteten wiederum Fälle — und damit glaubte Wedel auch die Groschsche Theorie stützen zu können — wo das Auftreten der ersten Geschwülste mit dem plötzlichen Verschwinden der Schweißsekretion zusammenfiel. R. Weiß (118) sah einen 51jährigen Mann, bei dem sich zugleich mit multiplen schmerzhaften Lipomen eine Tabes entwickelt hatte, Bouju (15) einen 52jährigen Tabiker mit vorübergehender Amaurose, bei dem sich seit 14 Jahren (6 Jahre nach Beginn der Tabes) langsam wachsende Lipome (Fetthals und symmetrische Lipome) am Rumpf und Extremitäten entwickelt hatten. Féré und Francillon (37) beschreiben multiple symmetrische Lipomatosis bei Paralytikern. Sie fassen die Tumorenbildung nicht als Folge trophischer Störungen, sondern ähnlich der Entstehung von Teratomen als Entwicklungsstörungen auf. Auch Targowla (106) sah bei einem Paralytiker multiple symmetrische Lipome mit Vorherrschen des Madelungschen „Fetthalses". Als Entstehungsursache nimmt Targowla wahrscheinliche Störungen der trophischen beziehungsweise vasomotorischen Nerven an, deren genauer Mechanismus unbekannt sei. Bouju zitiert außerdem noch einen Fall von Boucher de Rouen, bei dem es sich um eine 55jährige Frau mit symmetrischen Lipomen am Hals, den Dorsalseiten der Hände, an den Malleoli ext. und in beiden Kniekehlen handelt, deren Mutter an Gicht litt und die selbst seit der vor einigen Jahren eingetretenen Menopause über Kongestionen nach dem Kopf klagte und die sogar bei nichtigen Anlässen Wutanfälle bekam. Einige Ähnlichkeit mit diesem Krankheitsbild haben 2 von Köttnitz (58) genau beobachtete. In dem einen Fall handelt es sich um eine frühzeitig amennorrhoische 65jährige Weberfrau, in dem anderen um eine Koinzidenz von Struma und multiplen Lipomen bei einer 53jähr. Frau. Bei der ersten bestanden zentrale nervöse Störungen infolge vieler Sorgen, Kummer und Not. Wegen vorzeitiger Cessatio mensium traten bei ihr an deren Stelle reflek-

torische Schmerzattacken auf, die regelmäßig auch mit dem Erlöschen des „menstruellen Reizes" aufhörten.

Bei einem kürzlich erst von Kleißel (54) veröffentlichten Fall — ein mit schwerer funktioneller Neurose behafteter Infanterist aus einer Militärstrafanstalt — kam es im weiteren Verlauf der psychischen Erkrankung unter sensiblen Reizerscheinungen, die sich prämonitorisch schon immer einige Tage zuvor einstellten, zur Eruption von multiplen im Ausbreitungsgebiet bestimmter Nerven gelegenen symmetrischen Lipomen. Der Autor nimmt oberflächliche Störungen in Rückenmarkssegmenten an, da sich die Reflexe, die Sensibilität und die faradische Erregbarkeit normal verhielten.

Auf den stupiden Gesichtsausdruck einer 15jähr. Patientin Ehrmanns mit kongenitalen subkutanen multiplen Lipomen und die beiden Idiotenkinder Curlings (25) mit Aplasie der Schilddrüse weisen wir noch an anderer Stelle hin.

Traumatische Ätiologie.

Nach einigen klinischen und anatomischen Beobachtungen bilden auch gelegentlich traumatische Prozesse die Entstehungsursache für multiple symmetrische Lipomatosis. Allerdings so häufig Trauma wohl die Veranlassung ist für die Entstehung solitärer Fettgeschwülste, besonders an exponierten Stellen durch chronischen Druckreiz, z. B. an den Händen und Fingern bei Handarbeitern (Steinheil), dem Rücken bei Lastträgern (Unna u. a.), den Hüften bei Frauen durch Korsettdruck (Doran), an den Kniescheiben und Ellenbogen nach einem vorangegangenen Unfall, schließlich auch an Stellen früherer Inzisionswunden (Kleißel), so selten wird man sie wohl bei multipler symmetrischer Lipomatosis als Ursache anschuldigen können. Denn wenn allenfalls die Multiplizität dabei verständlich wäre, für die Symmetrie ließen sich nur sehr erkünstelte Argumente (etwa Kleiderdruck an genau entsprechenden Stellen und ähnliches) anführen. Nach Lubarsch sind überdies neben dem Trauma wohl noch ererbte oder erworbene Vorbedingungen lokaler oder allgemeiner Natur notwendige ätiologische Faktoren. Sicher scheinen Traumen in folgenden Fällen, wo sie auf Gehirn und Rückenmark eingewirkt haben müssen, eine Rolle zu spielen: 1. Bei einem bis dahin gesunden 56jährigen Manne sahen Buchterkirch und Bumke (19) im Anschluß an eine Kontusion des Rückenmarks durch ziemlich hohen Sturz auf einen Steinhaufen symmetrische Lipome nach und nach in ziemlich erheblicher Zahl an Rumpf und Extremitäten auftreten. Anfänglich bestand Bewußtseinstrübung. 8—14 Tage nach dem Unfall stellte sich herabgesetzte Sensibilität und



Motilität am ganzen Körper ein und zu gleicher Zeit entwickelten sich die ersten Lipome. In den nächsten Monaten steigerten sich die nervösen Begleiterscheinungen und verminderte sich die Seh- und Hörschärfe. Gleichzeitig vermehrten sich die Lipome rasch und symmetrisch. Das weitere Wachstum hörte mit dem Rückgang der nervösen Symptome auf. 2. Ganz ähnlich ist der von Koch (56) beschriebene Fall: Ein 38jähr. magerer Steinhauer, der von einem Neubaue drei Stockwerke tief mit den Füßen voran herabgestürzt war, hatte sich neben Hautabschürfungen eine Fraktur der vierten linken Rippe und eine Fraktur beider rechter Unterschenkelknochen oberhalb der Malleolen zugezogen. Daneben bestand eine spontane und auf Druck und bei Bewegungen sehr ausgesprochene Schmerzhaftigkeit der Wirbelsäule. Keine Hyper- und Anästhesie. Reflexe, Blase, Mastdarm: o. B. Alle Krankheitserscheinungen einschließlich der Frakturen heilten prompt, nur die Schmerzempfindlichkeit der Wirbelsäule blieb bestehen. $1^1/_4$ Jahr (!) nach dem Unfall begann Patient wieder zu arbeiten. Bald jedoch nahmen die Arme an Umfang auffällig zu und im gleichen Maße an Kraft ab. Die Rücken- und Kreuzschmerzen vermehrten sich. Im Verlaufe von weiteren 9 Monaten, also im ganzen 2 Jahre nach dem Unfall hatten sich dann bei gleichzeitigem erheblichen Nachlassen der groben Kraft zahlreiche symmetrische Lipome anfänglich nur im Sinne des „Fetthalses" (hinter den Ohren, am Nacken und am Hals), später auch an den Oberarmen, der Brust, dem Bauch und dem Rücken entwickelt. Trotz des langen Intervalls nimmt Koch einen sicheren Zusammenhang zwischen dem Trauma (starke Prellung der Wirbelsäule mit Läsion des Zentralnervensystems) und den symmetrischen multiplen Lipomen an. 3. Sehr interessant ist ein unlängst von Marimón-Barcelona (67) publizierter Fall von symmetrischen Lipombildungen nach Rückenmarksverletzung. Ein 64jähriger Mann hatte sich durch Sturz vom Wagen eine Fraktur des ersten und zweiten Brustwirbels mit konsekutiver Rückenmarkskompression zugezogen. Es traten danach Paralyse der oberen, Parese der unteren Extremitäten und vasomotorische Störungen auf. Blase und Mastdarm blieben intakt. Die motorischen Störungen bildeten sich in etwa 4 Wochen zurück. 1 Jahr (!) nach dem Unfall trat unter geringen Schmerzen im Nacken hinter dem linken Ohr ein Lipom von Faustgröße auf, einen Monat später ein gleichgroßes an der korrespondierenden Stelle hinter dem rechten Ohr. In den nächsten Monaten bildeten sich dann zahlreiche, fast ausnahmslos symmetrisch angeordnete Lipome im Nacken, an den Schultern, den Armen, den Knien und den Schlüsselbeingruben. Marimón nimmt mit Recht trophoneurotische Störungen als Ursache an.



4. Auch Frank-Wien (38) sah schubweise auftretende, erbsengroße multiple Lipome im Anschluß an Trauma. Die Art desselben, die Zeit des Entstehens usw. ist in dem Referat über den in der ärztlichen Gesellschaft Wiens demonstrierten Fall nicht näher erörtert.

Schließlich werden in der L'indépendance méd. 1896, Nr. 6, aus der Literatur Angaben über eine Reihe von Lipomen (auch symmetrische?) gemacht, welche deren traumatische Ätiologie beweisen sollen.

Erkältung.

Erkältungen als ausschließlich in Frage kommende Entstehungsursache wird von keinem Autor angenommen. Goebel schließt sie als eine mögliche Gelegenheitsursache zu rascherem Wachstum schon bestehender, aber wegen ihrer Kleinheit vielleicht übersehener Lipome nicht aus.

Protozoen.

Der Vollständigkeit halber wollen wir schließlich eine Arbeit von Vedder-Christiania (113) erwähnen, in der Protozoen genetisch mit den Lipomen in Zusammenhang gebracht werden. Der Autor konstatierte in Fettzellen runde oder ovale kleine Sporen (Protozoen), die er als die Erreger der Lipome anspricht. Daß diese im Jahre 1896 erschienene Publikation in anderen späteren Arbeiten gar nicht berücksichtigt ist und daß Nachuntersuchungen nicht erfolgten, beweist wohl, wie wenig Anrecht dieselbe erheben kann, ernst genommen zu werden.

Vergleichende Anatomie.

Vergleichend anatomische Studien haben die ätiologische Erklärung der Lipombildungen auch nicht gefördert. Hutchinson (48) hat nachgewiesen, daß das diffuse symmetrische Nackenlipom beim Menschen dort lokalisiert ist, wo sich bei Tieren die Mähne befindet und daß bei Eseln solche Nackenlipome die dann fehlende Mähne ersetzen. Für die symmetrischen Lipome an anderen Stellen gibt die vergleichende Anatomie gar keine Aufschlüsse.

Lipomatöse Diathese.

Nebenher erwähnen wollen wir den nach Ackermann (1) von Cruveilhier geprägten Begriff der lipomatösen Diathese. Während Tichow (109) von ihr ganz allgemein ohne weitere Begründung als Entstehungsursache für seine Fälle spricht — alle anderen in Frage kommenden Ätiologien schließt er aus — lehnt Ackermann selbst sie für sein Krankenmaterial ab.



Ohne Ätiologie.

Vollständig unaufgeklärt lassen die Frage der Herkunft der multiplen symmetrischen Fettgeschwülste: Pagniez (77) in seinem Fall mit thorako-abdominaler Lokalisation, in dem keinerlei sonstige Krankheitserscheinungen, Schmerzen, psychische und nervöse Störungen bestanden, Brandl (17) bei seinem Patienten mit multiplen, diffus am ganzen Körper verteilten Lipomen, Demidow (28) bei seinem 23jährigen Soldaten mit etwa 30 symmetrischen Lipomen, Balzer und Burnier (8) bei ihrem Patienten mit dem Vorherrschen der Lipome an der Bauchregion, Meyer (73) legt sich für keine der herrschenden Anschauungen fest.

Nach allem Angeführten haben wir gesehen, daß die Ansicht Madelungs „über die Ursachen der multiplen symmetrischen Lipomatose wäre nur Negatives und Weniges festzustellen möglich", ganz zu Recht besteht. Wir begegnen überall nur Hypothesen, die oft recht gewagt erscheinen. Am besten beleuchtet diese Behauptung der von fünf Autoren, Müller, Langer, Schottmüller, Sick und Virchow (115) zu verschiedenen Zeiten beobachtete Fall des Malers Druwe aus Braunschweig. Denn an ihm zeigt es sich am besten, wie trotz nur geringer äußerlicher Veränderungen des Krankheitsbildes die kritische Würdigung eines Falles seitens verschiedener Autoren in manchen Punkten ganz entgegengesetzt ausfallen kann. Außerdem teilt dieser interessante Fall den Vorzug unserer beiden Beobachtungen, daß er viele Jahre hindurch wissenschaftlich kontrolliert werden konnte. Dieser Maler Druwe wies schon bei der zeitlich ältesten Beobachtung durch Müller (75) den exquisiten Madelungschen Typ, jedoch mit weitgehender Beteiligung auch der Oberarme, der Oberschenkel, der Brust, des Bauches und des Rückens an der symmetrischen Lipombildung auf. In der Beobachtungszeit zwischen Schottmüller (94) und Sick (98) sind die einzelnen Tumoren, ohne an Zahl zugenommen zu haben, noch gewachsen. Außerdem ist bei dem Patienten die grobe Kraft geringer geworden. Er leidet an Durstgefühl, Trockenheit im Munde, blitzartigen Zuckungen am ganzen Körper, Parästhesien, friert leicht und ist impotent geworden. Müller läßt die Ätiologie des Falles ganz im Unklaren. Keine der Theorien treffe vollständig zu. Schottmüller macht eine Erkrankung des Zentralnervensystems für die Entstehung der Lipome verantwortlich, da neben den zuvor angeführten nervösen Störungen die Fettgewebswucherungen sich im Ausbreitungsgebiet gewisser Nerven (Halstumoren im Gebiet des Plexus cervical. und an den Extremitäten längs der Hautnerven) entwickelt haben. Da die Sensi-



bilität intakt sei, der Mann aber über Kältegefühl klage, so müsse man auch an eine Störung der Gefäßnerven denken. Diese ätiologische Begründung nähert sich der Theorie von Grosch. Der in dem vorliegenden speziellen Fall von Virchow gebrauchte Begriff der „Polysarzie" ist früher bereits von uns besprochen worden. Langer (60) bekennt sich, wie wir gleichfalls an anderer Stelle gesehen haben, als Anhänger der Theorie von Grosch. Sicks ätiologische Bewertung des Falles ist in dem Referat über die Demonstration des Kranken nicht angeführt.

Lokalisation.

Die Lokalisationsfrage hängt aufs Engste mit der Ätiologie der multiplen symmetrischen Lipomatose zusammen und ist mit dieser daher schon teilweise erörtert. Wir wollen sie aber noch einmal im Zusammenhang betrachten.

Die Lokalisation der Lipome überhaupt ist eine sehr variable. Wenn man allenfalls für die multiplen die Cohnheimsche Geschwulsttheorie von der Multiplizität der Keimanlagen gelten lassen will, so wird sie doch aus den schon früher detaillierten Gründen für die multiplen symmetrischen Lipome sehr gesucht erscheinen. Auch alle übrigen Theorien geben für die Lokalisation der symmetrischen Fettgeschwülste keine genügende Erklärung. Auf den ersten Blick scheint die Theorie von Grosch in dieser Beziehung viel für sich zu haben. Aber sie wird direkt durch eine ganze Reihe von Autoren oder indirekt durch deren Krankenmaterial widerlegt, da oft gerade drüsenarme Regionen von Lipomen befallen sind; Payr (79) betont das besonders ausdrücklich und weist an der Hand genauer anatomischer Tabellen über die Schweiß- und Talgdrüsenverteilung in der menschlichen Haut und die Lokalisation der Fettgeschwülste in seinen Fällen die Unhaltbarkeit der Theorie von Grosch nach. Zweifelsohne bevorzugen jedoch alle Lipome bestimmte Gegenden, was aus der Arbeit Groschs, welche eine exakte Statistik über die Häufigkeit des Vorkommens der solitären Lipome in den einzelnen Körperregionen enthält, hervorgeht. Auch daraus kann man nur hypothetische Schlüsse ziehen. Um den Rahmen unserer Arbeit nicht allzusehr zu überschreiten, können wir auf die Frage der Lokalisation der isolierten Fettgeschwülste nicht weiter eingehen. Selbstredend haben auch die symmetrischen Lipome Lieblingslokalisationen. Wir sehen diese Geschwülste besonders häufig am Nacken, am Hals, an den Oberarmen, an den Mammae, am Kreuzbein, am Bauch, an den Hüften und den Oberschenkeln und zwar nicht zu selten an vielen, selbst allen diesen Körperstellen nebeneinander. Aus unserem ganzen



Material geht jedoch die auffällige, sicher nicht zufällige Tatsache hervor, daß sich die Neigung zu Lipombildungen an den Extremitäten peripherwärts verringert. An den distalsten Stellen finden sich fast nie Fettgeschwülste. Wir werden nachher nur vereinzelte Ausnahmen anzuführen Gelegenheit haben.

Im übrigen haben wir im größten Teil unserer Literaturfälle die Lokalisationen gelegentlich anderer Betrachtungen angeführt. Die erste Geschwulstbildung erfolgt oft, wie auch in einem unserer Fälle, am Nacken. Balzer und Belloir (7) betonen das bei ihrem 73jährigen Patienten, Stoll (104) bei einem 33jährigen, hereditär belasteten Kaufmann, ferner Meyer (73) bei seiner Beobachtung u. a. Von 6 Fällen Langers (60) begannen 5 mit Fettgeschwulstbildungen im Nacken und am Halse. Bei manchen Patienten bleiben die Tumoren auf diese Gegend beschränkt. Das hat Madelung (66) Veranlassung gegeben, das diffuse Lipom des Halses unter der Bezeichnung **„Fetthals“** als eine besondere Form aus dem Symptomenbild der Fettgeschwülste herauszuheben. Er beschreibt kurz zusammengefaßt dieses Krankheitsbild bei sonst gesunden nie vor Vollendung des Körperwachstums sich entwickelnden, meist 36—45jährigen Leuten. Es entstünden an- und abschwellende, auch in der Konsistenz veränderliche diffuse Tumoren am Hals und Kinn. Zu der Ätiologiefrage des Fetthalses und der Lipome überhaupt nimmt er, wie wir schon früher angeführt haben, gar keine Stellung. Die Hutchinsonsche (48) Theorie „Fetthals und Morb. Basedow seien eine ähnliche Krankheitsgruppe“, hält er mit Recht für unbewiesen. Auch von einer partiellen Obesitas oder dem Folgezustand nach chronischem Alkoholismus könne man beim Fetthals nicht sprechen. Ebenso sei ein Zusammenhang mit Erkrankungen von Lymphdrüsen und der Schilddrüse oder gar Fehlen derselben, wie es Baker und Bowlby annahmen, unbewiesen. Auch neurotrophische Einflüsse könnten ätiologisch nicht in Frage kommen, denn bei einem Patienten mit Tabes hatten die Lipome schon vor deren Beginn bestanden, desgleichen seien Heredität, Traumen und anatomische und funktionelle Herzstörungen nicht nachweisbar.

Die von Madelung aus der Literatur, speziell der englischen gesammelten 30 Fälle und seine 3 eigenen führen aber nur teilweise mit Recht die Bezeichnung „Fetthals“. Denn bei zusammen 21 Patienten sind neben den Lokalisationen an Hals und Kinn häufig auch andere Gegenden — Rücken, Sakralgegend und Mamillen — noch befallen. Madelung betont, die Lipomatosis hätte auch in diesen Fällen stets als „Fetthals“ begonnen und an diesem Spezialbegriff könnte deshalb festgehalten werden. Der Autor wird in dieser Auffassung von



Sick unterstützt. Doch vielleicht nicht mit Unrecht behauptet Müller-Braunschweig (75), daß die Bezeichnung „Fetthals" nur für das Anfangsstadium der multiplen symmetrischen Lipomatose passe, nicht für vorgeschrittenere Fälle. Auch in der späteren Literatur finden sich wohl Angaben über „Fetthals", aber mit anderen symmetrischen Lipomen kombiniert. In 21 Fällen Oistés (76) waren 12 mit anderen Lipomen kombiniert. Vielleicht ist eine im Juni 1913 auf unserer Abteilung wegen frischer sekundärer Lues behandelte 41jährige Patientin hierher zu rechnen, die eine etwa handtellergroße. genau symmetrisch zu beiden Seiten der unteren Hals- und der oberen Brustwirbelsäule gelegene halbkugelige Fettgeschwulst aufwies, die in derselben Form und Größe bereits seit etwa 20 Jahren bestehen soll. Auffällig wäre dann das Nichtübergreifen auf den vorderen Hals und das Kinn. Krankheitsbilder mit ähnlich gruppierten Fettgeschwülsten, wie die unsrigen, sind in vielen Arbeiten erwähnt. Schon daraus ist zu entnehmen, daß diese Multiplizität und Symmetrie der Bildungen bestimmten, bisher unaufgeklärten Gesetzen folgt. Pagnicz (77) sah bei einem 50jährigen Mann kolossale schmerzlose Fettwülste, ohne die geringsten Allgemeinstörungen nur in der Thorako-Abdominalregion und zwar nach dem Rücken zu bereits abnehmend. Balzer und Burnier (8) beobachteten bei einem 42jährigen Mann die Anhäufung von Fettmassen gleichfalls nur an der Brust und besonders dem Bauch, und Balzer und Billoir (7) bei einem 73jährigen Mann zahlreiche größere symmetrische Lipome am Nacken, Brust, Bauch, Rücken und in der Lendenregion. Überall waren die Extremitäten völlig frei. An 2 längere Zeit beobachteten Fällen betont Schemenskz (93) die fast analoge Reihenfolge, in der die Lipome aufgetreten seien. Bei beiden begannen die Tumoren an den Unterarmen und verbreiteten sich dann zunächst auf die ganzen oberen, erst später auch auf die unteren Extremitäten, bei dem einen Patienten bildeten sich schließlich auch noch am Bauch, Nacken und am Kinn ähnliche Geschwülste. Eine seltenere Lokalisation veröffentlicht Sprengel (102) als einen bis dahin einzig dastehenden Fall von Sehnentumoren. Es handelt sich um ein 10jähriges, tuberkulös belastetes Mädchen, das seit 2 Jahren an chronischem Rheumatismus in verschiedenen Gelenken litt und bei dem es wohl infolge chronischer Reizzustände zur Entwicklung kleiner symmetrischer Lipome an den Sehnenscheiden beider Fußrücken kam, die wegen Schmerzhaftigkeit operativ entfernt werden mußten. Klinisch machten sie den Eindruck von Hygromen. Ähnliche an der Hand lokalisierte Tumoren beobachtete Martin (68) an 7 Negern und 2 Negerinnen im Togogebiet. Bei diesen bestanden auf dem



Handrücken häufig um die Strecksehnen herum symmetrische, etwa bohnengroße Geschwülste, die auf den ersten Blick Ganglien vortäuschten, sich aber bei der Operation und bei der histologischen Untersuchung als Lipome erwiesen. Einen Fall mit sehr eigenartig lokalisierten Fettgeschwülsten hat in jüngster Zeit Vossius (116) auf dem Ophthalmologenkongreß in Heidelberg demonstriert. Bei einem jungen Mädchen bestanden am inneren Augenwinkel je kleinnußgroße Tumoren, die total exstirpiert wurden und histologisch aus reinem Fettgewebe bestanden.

Die Entwicklung von symmetrischen Riesenlipomen in beiden Parotiden- und Schilddrüsengegenden bei einem Fall von Hallopeau und Jeanselme (45) wird an einer anderen Stelle ausführlicher erwähnt werden.

Wachstum und Vermehrung der Lipome.

Die Entwicklung der einzelnen Lipome erfolgt langsam; ihre Vermehrung vollzieht sich stetig, meist im Verlauf von 3—10, mitunter sogar von 20 und noch mehr Jahren (Ehrmann, Meyer, Demidow und andere). Selten wird rapides Wachstum beobachtet. Spitzer (101) sah in einem Fall von multiplen symmetrischen Lipomen kombiniert vielleicht noch mit Neurofibromatosis bei gleichzeitigem Schwund der Thyreoidea schnelles Entstehen von Lipomen bis Kindskopfgröße, in $1^1/_2$ Jahren.

Alter, Geschlecht der Patienten.

Die multiplen symmetrischen Lipome befallen meist Personen des mittleren Alters, die sonst häufig genug gesund sind. Selten sind sie im Kindesalter (cf. Curling). Grosch, Hennigsen, Ehrmann, Haferkorn, Stoll u. a. bezeichnen das 30.—50. Lebensjahr als die für die Entstehung der Fettgewebswucherungen bevorzugte Lebensepoche. Männer und Frauen sind nach den meisten Autoren ungefähr in gleicher Zahl betroffen. Haferkorn (43) gibt indessen auf Grund seines Materials die Zahl der Männer mit multiplen symmetrischen Lipomen auf doppelt so groß an wie die der Frauen, bei denen wiederum die solitären Fettgeschwülste vorherrschen. Die Frage, warum erst in verhältnismäßig späterem Alter und hauptsächlich bei Männern multiple symmetrische Lipome zu beobachten seien, wird seitens einiger Autoren vom ätiologischen Standpunkt aus beurteilt und mehr oder weniger befriedigend beantwortet. Virchow (114) sieht den Hauptgrund, wie wir schon früher besprochen haben, in zu reichlichen Fettgenuß und Alkoholabusus, Haferkorn schuldigt



außerdem körperliche Anstrengungen, Traumen und vielleicht auch noch Erkältungen, denen Männer häufiger als Frauen ausgesetzt sind, als sekundär begünstigende ätiologische Momente an. Plettner macht das langsame Wachstum dafür verantwortlich, daß man die symmetrischen Lipome erst in den mittleren Jahren, die überhaupt für das schnellere Entstehen der Fettzellen und für die reichlichere Entwicklung des Panniculus adiposus prädestiniert seien, verantwortlich.

Bordoni (14) betont den reichlichen Alkoholgenuß bei einem 55jährigen Patienten mit druckschmerzhaften symmetrischen Lipomen und kutanen Fettansammlungen um Nabel und Mons veneris. Auch die 3 Patienten von Spitzer sind chronische Alkoholisten, einer außerdem noch starker Raucher, desgleichen ein 70jähriger Patient von Reines (86), ein 51jähriger Kranker von Bucquoy (20) und ein 45jähriger Mann von Antony und viele andere. Hennigsen (46) zieht in einem Fall Alkoholobusus, in einem anderen die Lues als begünstigende Nebenursachen in Erwägung.

Beruf.

Inwieweit der Beruf eine Rolle spielt, ist ebenfalls nur Hypothese. Lyonnet und Bovier glauben, daß Kutscher (?) besonders für die Geschwulstbildungen prädisponiert sind. Porter (84) spricht dem Bergmannsberuf wegen des kleiderlosen Arbeitens eine Rolle als begünstigendes Moment zu. Steinheil betont, daß die von ihm beobachteten 52 Patienten meist Handarbeiter seien. Alsberg (4) sieht bei seinem Kranken mit „Neurolipomen" in der Beschäftigung mit Kupferlaugen, ähnlich den Schädigungen durch Blei, Arsen und Quecksilber eine unterstützende Entstehungsursache. Er fügt erläuternd hinzu: Warum derselbe Reiz einmal Entzündung, ein anderes Mal Geschwulstbildung erzeuge, ließe sich wohl damit erklären, daß in dem Nervensystem der Patienten eine angeborene Disposition zur Geschwulstbildung bestehe. So hätte er auch bei dem gleichen Patienten noch mehrere Angiome und zwei Fibromata mollusca konstatiert und auf deren Beziehung zum Nervensystem hätte Recklinghausen hingewiesen.

Zusammenhang mit anderen Erkrankungen.

Stoffwechselanomalien sollen nach Lubarsch (63) neben lokalen Verhältnissen eine Rolle spielen. Der Autor weist darauf hin, daß sich bei der Autopsie auch die Nieren öfters von Lipomen und zwar nicht zu selten beiderseits symmetrisch, durchsetzt vorfänden. Alsberg (4) und Meißner (70) berichten gleichfalls über gelegentliches Vorkommen von Fettgeschwülsten symmetrisch in beiden Nieren. Köhler (57) sah



bei einem Phthisiker eine multiple Lipomatose, die sich auffälliger Weise erst unter dem Einfluß ungewohnter, gesteigerter gemischter Nahrungsaufnahme in einer Lungenheilstätte entwickelte, und die nach Aufhören des begünstigenden Ernährungsmomentes sich wieder spontan zurückbildete. Da keine sonstigen ätiologischen Momente, wie nervöse Disposition, Alkoholismus und Heredität, in Frage kamen, so glaubt Autor das Auftreten und Verschwinden der Fettgeschwülste mit Stoffwechselanomalien erklären zu müssen.

Die Tuberkulose selbst wird von keinem Autor als ätiologischer Faktor in Frage gezogen.

Inwieweit die Lipomatosis und die allgemeine Obesitas in Zusammenhang stehen, ist eine große Streitfrage. Eine Reihe von Autoren, unter ihnen Virchow, Grosch, Eckstein, Langer, Khröv und andere sprechen von enger Verwandtschaft zwischen Lipomatosis und Fettsucht und sind der Ansicht, daß in dem einen Fall die Fettablagerung als Adipositas universalis, in einem anderen als Fettgeschwülste zum Ausdruck kommen, oder daß beide Formen sich nebeneinander entwickeln. Auffällig ist es aber jedenfalls, daß multiple Lipome nicht nur bei fettreichen, sondern auch dürftig genährten Personen vorkommen, und daß die Tumoren bei plötzlicher Abmagerung oft unverändert bestehen bleiben. Eine eigene Beobachtung, die wir in dieser Hinsicht am Schluß der Arbeit noch einer Kritik unterziehen, spricht ganz in diesem Sinne. Von manchen Forschern wird familiäre Fettsucht direkt als belastendes Moment für die Entwicklung von Lipomatosis ausgelegt. Plettner (82) hingegen hält allgemeine Obesitas und solitäre zirkumskripte Lipome für grundverschiedene Dinge.

Von Blutveränderungen ist nur mäßige Hyperleukozytose anzuführen, die Jeanselme und Buffnoir (49) bei ihrem Fall sahen. Milz und Lymphdrüsen zeigten keine nachweisbaren pathologischen Veränderungen.

Eine gleichfalls sehr eigenartige Beobachtung machte Sinizin-Kiew (99) an einem 40jährigen Mann mit multiplen Lipomen. Bei diesem bestanden Störungen der Harnentleerung (infolge Strikturen?) und Blasenkatarrh. Zeitweise verschwanden bei ihm die Tumoren Neues Wachstum derselben war stets auch mit rezidivierenden Erscheinungen am Urogenitaltraktus verbunden. Sinizin sieht die Ursache in zu reichlich stickstoffhaltiger Nahrung, da strenge N = freie Diät beides heilte. Sollten nicht submuköse Lipome in der Urethra die Ursache der erschwerten Harnentleerung gewesen sein? Dem Rheumatismus, den Gelenkaffektionen und den zentralen und peripheren Nervenleiden haben wir bereits in dem großen Kapitel der Ätiologie unser Augenmerk zugewendet und sie ausführlich be-



sprochen. Ein wohl mehr zufälliges Zusammentreffen von Entstehung multipler Lipome mit einem Typhus beobachtete Wolzendorf (120) an einem 21jährigen Landwirt. Bei diesem erlosch das Wachstum der Lipome mit Abschluß der Rekonvaleszenz.

Schilddrüse.

Auf die Schilddrüsenfunktion richtete besonders Askanazy (6) sein Augenmerk. Sein von ihm obduzierter Fall von metastasierendem Schilddrüsensarkom war die Veranlassung zur Durchsicht der Literatur nach diesem Gesichtspunkt. Doch wir wollen das Resultat gleich vorwegnehmen. Askanazy kam weder für seinen noch für die Literaturfälle zu einer Klärung dieser Frage. Er führt in seiner Abhandlung eine auch von uns schon früher erwähnte Patientin von Köttnitz an, bei der ein Struma bestand, desgleichen einen Fall multipler Lipome von Payr (79), bei dem die Schilddrüse im ganzen, besonders aber der linke Lappen vergrößert war. Dagegen fehlte die Schilddrüse überhaupt bei zwei Beobachtungen von Curling, bei einem 10jährigen Idioten und einem 6monatlichen, geistig völlig reaktionslosen Kinde mit multiplen Lipomen. Einen sehr merkwürdigen Befund erhob Klaussner (52) gelegentlich der Exstirpation eines größeren Lipoms der linken Halsseite. Bei dem sonst gesunden Menschen fehlte der linke Schilddrüsenlappen vollständig. Spitzer (101) sah bei einem Patienten, bei dem sich die Lipome rasch entwickelt hatten (in 1½ Jahren), Schwund der Thyreoidea. Hallopeau und Jeanselme sahen im Verlauf eines Ikterus die rapide Entwicklung von symmetrischen Riesenlipomen in beiden Parotiden- und Schilddrüsengegenden, bei dem die Sektion die klinische Diagnose bestätigte.

Hautveränderungen.

Veränderungen an der Haut und den Schleimhäuten finden wir nur selten bei der Lipomatosis multiplex symmetrica. Nirgends besteht ein ursächlicher Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen, sondern das Hautleiden ist stets nur ein Nebenbefund. Jeanselme und Buffnoir sahen bei einem 35jährigen Mann mit ausgedehnter symmetrischer Lipomatose am Kinn, den seitlichen Halspartien, Nacken, den Supra- und Intraklavikulargegenden, der vorderen Bauch- und der Lumbalgegend einen ausgeprägten Vitiligo der Vorderarme, Hallopeau und Boudet (44) bei einer 47jährigen Patientin neben der Lipomatosis (Derkumsche Krankheit?) heftigen Pruritus, Dartigolles (26) bei einem jungen Mädchen mit diffusen, größeren, wenig symmetrischen Fettgeschwülsten mäßige



Ichthyosis. Schließlich wurde von Bayet (10) eine Frau mit zahlreichen, etwas druckschmerzhaften Fettumoren an den Vorderarmen, dem Rücken, den Lenden und den Oberschenkeln behandelt, bei der, wie auch in unseren beiden Fällen, eine nach dem Autor den rheumatischen Dermatosen verwandte Hautaffektion bestand, eine ziemlich ausgedehnte Psoriasis, die einen gewöhnlichen Verlauf zeigte. Ein Fall von Siredey (100) mit Purpura und Polyarthritis wird unter der Gruppe der rheumatischen Affektionen behandelt.

Heredität.

Die Frage der Erblichkeit wird vielfach in der Literatur erörtert. Da sie in manchen Fällen aufs engste die Ätiologie berührt, so ist sie gelegentlich deren Besprechung schon teilweise behandelt. Besonders die Frage der kongenitalen Anlage ist dabei eingehend berücksichtigt worden (Stoll, Haferkorn u. a.). Göbel glaubt, daß öfters die Fettgeschwülste schon kongenital vorhanden seien und erst durch Gelegenheitsursachen (Trauma, Rheumatismus, Potatorium usw.) zum Wachstum gebracht werden. Da eine ganze Zahl von Autoren, an ihrer Spitze Virchow, die Lipombildungen nur als eine besondere Form der Fetthyperplasie auffaßt, so wird von ihnen dementsprechend auch von einer Heredität gesprochen, wenn Blutsverwandte in aufsteigender Linie an allgemeiner Adipositas leiden. Diese letztere Ätiologie erwähnt ausdrücklich Eckstein (33) bei seinem Fall. Mitunter tritt aber auch die Lipomatosis familiär auf. Sehr interessant sind die Mitteilungen Blaschkos (13) über einen Fall von symmetrischen Lipomen, bei dem der Autor erwähnt, daß nur männliche Mitglieder der Familie und zwar erst mit Beginn der Pubertät an den verschiedensten Körperstellen Fettgeschwülste bekommen, während alle weiblichen Mitglieder in auf- und absteigender Linie davon verschont bleiben. Blaschko nimmt an, daß wahrscheinlich schon im Sperma die Anlage zu diesen Geschwülsten vorhanden sei und daß deren Auftreten in der Pubertät mit dem Beginn der Produktion eigenen Spermas zusammenfalle. Bei einem 33jährigen Patienten von Stoll mit symmetrischen Lipomen vom Madelungschen Typ hatten auch die Mutter und einer ihrer Brüder Lipome. Auch bei einem 33jährigen Patienten von Robinson (88), bei dem seit 10 Jahren zahlreiche kleine über Rumpf und Beine zerstreute Lipome bestanden, hatte der Vater ähnliche Tumoren. Der Vater des schon früher erwähnten 70jährigen Patienten von Reines (86) soll ebenfalls die gleichen Geschwülste gehabt haben. Bei einem Fall von Petrén und einem anderen von Plettner ist Heredität gleichfalls sicher. Von neuropathischer Veranlagung und auf-



fälliger Weise nicht von erblicher Disposition spricht Féré bei zwei Schwestern und einer diesen nahestehenden Verwandten, bei denen ganz analog in der Gegend des os naviculare symmetrische Lipome bestanden.

Mischgeschwülste.

Erweichung und Verkalkung von Lipomen, wie sie schon Virchow eingehend schildert, kommen gelegentlich vor. Dagegen findet sich in der Literatur keine Angabe über maligne Degeneration dieser Tumoren. Einige Publikationen sind über Kombination von Lipomen mit anderen Geschwülsten erschienen. So beschreibt Collins 5 Fälle von symmetrischer Adenolipomatosis. Bei einem dieser Patienten bestand daneben leichte multiple Neuritis. Berenbruch publiziert einen Fall von Angiolipomen, bei dem neben einem Angiom des Rückenmarks reine diffuse subkutane Lipome bestanden. Autor meint, daß die Cohnheimsche Theorie der Keimverirrung bezüglich der Erklärung der Ätiologie dieser Geschwülste das Meiste für sich habe. Auch Stoll sah mehrfach Angiolipome der Augenlider neben reinen Lipomen an anderen Stellen.

Neurolipome.

Unter der Bezeichnung Neurolipome oder falsche Lipome sondert Alsberg (3) eine angeblich besondere Form der Fettgeschwülste ab. Veranlassung dazu gaben ihm seine histologischen Untersuchungen, bei denen sich sehr viel Nervenfasern in dem lipomatösen Gewebe nachweisen ließen. Die klinische Beobachtung an einem 39jährigen Kupferschmied erfolgte an der Bergmannschen Klinik. Es bestanden bei dem Patienten multiple stecknadelkopf- bis erbsengroße, schmerzhafte Lipome, die sich nach vorangegangenen ziehenden Schmerzen an Armen und Beinen unter Stechen, Frösteln usw. bildeten, bestimmten Nervenbahnen folgten und mit Abnahme der Körperkraft verbunden waren. Autor glaubt festgestellt zu haben, daß manche angeborenen und symmetrischen Lipome von den bindegewebigen Hüllen der peripheren Nerven, vom Endoneurium, ausgehen und klinisch und pathologisch-anatomisch den Neurofibromen nahestehen. Goebel weist mit Recht darauf hin, daß dieser Nachweis von Nervenfasern absolut nicht zur Prägung des Namens für eine neue Geschwulstform berechtige, denn Nervenfasern fänden sich selbstredend in allen Bezirken.

Adiposis dolorosa.

Wir müssen bei dieser Gelegenheit auch auf eine durch lebhafte Schmerzhaftigkeit gekennzeichnete Geschwulstform kurz eingehen, die von manchen Autoren gleichfalls aus der Gruppe



der einfachen Lipome eliminiert und als ein besonderes Krankheitsbild beschrieben wird, die Adiposis dolorosa oder Maladie de Derkum. Eine sehr eingehende Arbeit mit ausführlicher Literaturzusammenstellung darüber existiert von A. Weiß (119). Wir verweisen auf dieselbe, da wir selbst nur das Wesentlichste daraus bringen können. Das Krankheitsbild ist hauptsächlich nur durch die Druckschmerzhaftigkeit und die begleitenden Schmerzen der gleichfalls meist ohne nachweisbaren äußeren Anlaß unter der Haut entstandenen Fettansammlungen von den sonstigen Lipomen unterschieden. Die Krankheit befällt meist neuropathisch belastete Frauen mittleren Alters, häufig im Anschluß an Menstruationsanomalien und ist bisweilen mit nervösen, sogar funktionellen Störungen und psychischen Alterationen kompliziert. Es ist wohl klar, daß es in vielen Fällen nicht möglich ist, die wenig voneinander differenzierten Symptomenbilder der multiplen symmetrischen Lipomatosis und der Derkumschen Krankheit scharf zu trennen, daß es viele Übergänge zwischen beiden gibt und daß der eine Autor die Geschwülste zu der einen, ein anderer die gleichen zu der anderen Gruppe zählt. So rechnet Weiß eine ganze Reihe von selbst vorübergehenden schmerzenden symmetrischen Lipomen zur Adiposis dolorosa, obwohl, wie wir früher bereits angeführt, die Schmerzhaftigkeit durch Druck auf benachbarte Nervenstämme, also nur durch die Lokalisation der Geschwülste bedingt sein kann. Es sind dies: 1 Fall von Langer, bei dem reißende Schmerzen an einem Nackenlipom bestanden, 2 Fälle von Köttnitz (58), die mit nervösen Affektionen und „rheumatoiden Schmerzen“ bei frühzeitigem Klimakterium kompliziert sind und bei denen sich Schmerzen in den Tumoren zur Zeit der Menses einstellten, ferner 1 Fall von Israel mit diffusen symmetrischen Lipomen der Oberarme, die mit Neuralgien und motorischer Schwäche verbunden waren. Außerdem die 52jährige Patientin von Matthieu (69) mit symmetrischen Lipomen der unteren Extremitäten und diffusen Fettinfiltrationen auf den Lenden und am Abdomen, bei der das Auftreten der Tumoren immer mit Schmerzen verbunden war (Ischiadizi druckempfindlich, Sensibilität intakt), schließlich die von Alsberg als Neurolipome beschriebenen Fälle. Auch der Patient von Bordoni, ein 54jähriger Alkoholiker, mit multiplen, auf Druck schmerzhaften Lipomen, muß hier nochmals angeführt werden, ebenso der 51jährige Tabiker von A. Weiß (118) mit gleichzeitiger Adiposis dolorosa und ein Patient von Schemensksz. In ähnlicher Ausführlichkeit wie Weiß schildert auch Strübing (105) die Derkumsche Krankheit. Strübing lehnt sich an die Originalarbeiten von Derkum selbst aus dem Jahre 1892 und



W. Hale White 1898 an. Nach diesen besteht die Krankheit hauptsächlich bei Frauen zwischen dem 40.—60. Lebensjahr, also meist im Klimakterium, von denen einige Trinkerinnen, einige andere Luetikerinnen waren. Die Krankheit sei durch frühzeitigen exzessiven Schmerz, manchmal noch vor der Fettablagerung, Herabsetzung der Sensibilität und der geistigen Fähigkeiten, Muskelschwäche, mitunter auch durch vasomotorische Hautstörungen, kongestive Zustände nach dem Kopf und Hyper- und Anästhesien der Haut charakterisiert. Die Krankheit sei fortschreitend und vielleicht durch eine Schilddrüsenerkrankung bedingt (?). Jede Gesellschaftsklasse sei befallen. Besonders frühzeitig sei das Abdomen befallen, im übrigen ähneln die Lieblingslokalisationen denen bei den multiplen symmetrischen Lipomen. Die Füße blieben wegen des Schuhdrucks und die Beine an den Stellen der Strumpfbänder frei. Die Gesichtshaut sei nur einmal vorübergehend befallen gewesen. Strübing beobachtete selbst 5 Fälle, 4 Frauen von 20—42 Jahren und zwar meist jüngere und einen Mann von 47 Jahren. Histologisch sei nach White das Fettgewebe vom embryonalen Typ, nach Strübing selbst seien die Fettzellen größer als normal. Der Autor hält eine Abhängigkeit der symmetrischen Lipome von Störungen des Nervensystems wohl für unabweisbar. Hingegen sei, wenn die allgemeine Obesitas elephantiastische Formen annehme, für deren Genese nach Charcot, Sydenham, Quinke u. a. ziemlich die gleichen Gesichtspunkte in Betracht kämen wie bei den symmetrischen Lipomen, die trophoneurotische Ätiologie wohl sicher zutreffend.

Herxheimer und Schmidt (47) sind geneigt, einen Fall von Hallopeau und Boudet (44) zur Derkumschen Krankheit zu rechnen. Es handelt sich bei diesem um eine 47jährige Patientin, die neben den multiplen symmetrischen Lipomen und dem schon früher erwähnten heftigen Pruritus, zeitweise Bewußtseinsstörungen, Fazialisparese, Schwierigkeit beim Sprechen und vasomotorische Störungen an den Extremitäten hatte. Ferner rubrizieren Herxheimer und Schmidt unter den symmetrischen multiplen Lipomen: eine Patientin von Débove (27), die Zeichen von Asthenie und Gedächtnisschwäche aufwies und bei der Débove die Lipome und die Störungen des Nervensystems in Zusammenhang brachte, einen Fall von Spitzer, bei dem seit 6 Jahren 28 erbsen- bis nußgroße schmerzhafte Knoten dem Nervenverlauf entsprechend, also an den Extremitäten longitudinal, am Rumpf gürtelförmig, und zwar beiderseits genau symmetrisch, bestanden und bei dem die Diagnose durch histologische Untersuchung gesichert wurde, einen Fall von Kren (24jähriger Patient mit vereinzelt schmerzhaften symmetrischen multiplen Lipomen), einen 52jähr.

Patienten von Eckstein mit ausgedehnter multipler symmetrischer Lipomatosis, bei dem nur Hände und Füße frei waren und alle Tumoren bis auf 2 nicht (!) schmerzhaft waren, die an anderer Stelle erwähnten Fälle von Martin (68), und die Arbeit von Meneau (72) über „La maladie de Derkum". Thimm (108) kommt auf Grund der Literatur und eines selbst beobachteten Falles (28jährige Frau, bei der wegen multipler Myome eine Totalexstirpation des Uterus erfolgt war und sich danach Anzeichen von Hysterie (?) eingestellt hatten) zu dem Schluß: „Bei den schmerzlosen diffusen und multiplen zirkumskripten Lipomen liegt derselbe pathologische Grundprozeß und dieselbe Ursache zu grunde wie bei der Adiposis dolorosa und den schmerzenden symmetrischen Lipomen. Die Schmerzhaftigkeit ist nur durch die lokalen Verhältnisse bedingt. Auch die Adiposis dolorosa und die schmerzenden symmetrischen Lipome können voneinander nicht scharf abgegrenzt werden, sondern stellen sicher den gleichen, wohl durch zentrale nervöse Störungen hervorgerufenen Krankheitsprozeß dar. Wir schließen uns der Meinung Thimms an.

Von einem wahrscheinlich nicht einzig dastehenden Fall, wo ischiasähnliche Schmerzen bei Adipositas dolorosa vorgetäuscht wurden, machte kürzlich Plate (81) Mitteilung. Bei einem 56jährigen Landarbeiter hatten sich nach einem Trauma der linken Thoraxhälfte einige Zeit später druckschmerzhafte, nicht symmetrische, teils diffuse, teils zirkumskripte Lipome an den Vorderarmen und Unterschenkeln entwickelt. Krampfartig auftretende Schmerzen im linken Bein täuschten Ischias vor.

Differentialdiagnose.

Diagnostisch machen die Lipome wohl kaum Schwierigkeiten. Bis auf die Mischformen von Fett- und anderen Geschwülsten, bei denen der histologische Untersuchungsbefund entscheidet, ist die Diagnose aus dem klinischen Bilde, der Konsistenz, der subkutanen Lage, dem langsamen Wachstum usw. leicht zu stellen. Höchstens wird mitunter das Bild einer klinisch ähnlich aussehenden Pseudohypertrophie der Muskeln vorgetäuscht. Wir möchten bei dieser Gelegenheit auch eines Krankheitsbildes Erwähnung tun, das Curschmann (24) bei 3 Männern von 40—50 Jahren zuerst gesehen und unter dem Namen Lipomatosis perimuscular. circumscripta veröffentlicht hat. Dasselbe äußert sich in Überdeckung und Umhüllung von Muskeln bzw. Muskelgruppen genau in den Grenzen ihrer Ausdehnung und ihrer Form mit stark entwickeltem Fettgewebe und macht gleichfalls im ersten Moment den Eindruck von Pseudohypertrophia muscular. Die infolge der Fettumwucherung entstehende totale Lähmung bzw.

Parese der befallenen Muskeln macht indessen die Differentialdiagnose nicht schwer.

Auch eine kürzlich von Parkes Weber (78) unter der Bezeichnung Lipodystrophia progressiva beschriebene pathologische Fettverteilung im Gesicht, am Hals, in geringem Grade am Thorax, in großer Ausdehnung besonders am Abdomen, soll hier kurz angeführt werden, obwohl sie ebenfalls differentialdiagnostisch kaum in Frage kommen dürfte. Das weibliche Geschlecht zwischen 10—13 oder 20—30 Jahren scheint dafür disponiert und zwar vorzugsweise stark bei der jüdischen Rasse. Die Unterschiede im Fettreichtum werden durch den Fettschwund oder den Stillstand des Fettwachstums in deren oberen und dem raschen Wachstum in der unteren Körperhälfte besonders kraß. Daneben bestehen neurasthenische Beschwerden. Ätiologisch werden trophoneurotische Momente erwähnt.

Therapie.

Von therapeutischen Maßnahmen kommt wohl ernstlich nur operative Entfernung in Frage. Bei kleineren und wenig multiplen Tumoren ist sie meist überflüssig, zumal wenn, wie fast regelmäßig, subjektive Beschwerden fehlen. Größere und an unbequemen Stellen lokalisierte oder allgemeine Störungen verursachende Fettgewebswucherungen müssen gelegentlich exstirpiert werden. So berichtet Bryk (18) von einem 43jähr. Gastwirt, bei dem sich in den letzten 4 Jahren neben multiplen symmetrischen diffusen Lipomen an den Schultern und der Kreuzbeingegend auch analog dem „Fetthals" — der Fall liegt 14 Jahre vor der Publikation von Madelung — ringförmig am ganzen Hals Geschwülste gebildet und vorn zur Entstehung einer Art von „Doppelkinn" geführt hatten. Die Halsgeschwülste mußten wegen Erscheinungen von Dysphagie und Dyspnoe operativ entfernt werden. Es trat glatte Heilung ein. Müller-Braunschweig (75) empfiehlt möglichst ausgibige operative Behandlung. Moscato (74) rät zu kausaler Behandlung und warnt vor Exstirpation. Das Gleiche tut Bayet mit dem Hinweis auf die Gefahr rascheren Wachstums von Fettgeschwülsten. Diese Befürchtung scheint wirklich zu Recht zu bestehen. Denn Baumgärtner (9) sah nach Exstirpation eines diffusen Lipoms des Mittel- und Ringfingers bei einem Kinde die ganze Hand unter Schmerzen lipomatös werden. Die Beobachtung B's. steht allerdings im Gegensatz zu der Anschauung von Langer, der örtliche Rezidive nach Exstirpation einzelner Lipome gerade vermißt. Vorzugsweise die Operationsresultate des diffusen Lipoms am Hals sind zum Gegenstand der Besprechung in einer Arbeit von Preyß (85) gemacht. Es



handelt sich um 4 Männer von 33—51 Jahren, bei denen meist partiell Tumoren operativ exstirpiert wurden (bei einem wurden alle Halsgeschwülste in 5 Sitzungen entfernt). Nach dem Autor gestaltet sich deren Exstirpation oft äußerst schwierig und zeitraubend. Doch sei der Heilungsverlauf trotz ausgedehnter Wundhöhlen stets günstig und die Gefahr für den Patienten gering. Hauptsächlich komme die Operation in Frage, wo die Lipome Beschwerden verursachen, in der Bewegung hindern oder entstellen. Möglichst solle vor Eintritt von Kompressionserscheinungen operiert werden. Keine Rezidive.

Daß Sinizin durch Entziehung stickstoffhaltiger Nahrung in seinem Fall Heilung erzielte, haben wir bereits früher besprochen.

Bei Schmerzhaftigkeit der Lipome, auch bei denen rheumatischer Provenienz, wird man einen Versuch mit Salizylsäurepräparaten machen müssen. Savill (90) erzielte bei einem 31jähr. Mann mit Lipomen durch Äthylchloridspray Erfolge. Leider stand uns die englische Originalarbeit nicht zur Verfügung. Wahrscheinlich handelt es sich bei dem Patienten aber nur um vereinzelte, ganz kleine Tumoren.

Bei unseren beiden Fällen haben wir vorübergehend Thyreojodin ohne jeden Effekt auf die Lipome gegeben. Auch Preyß (85) sah unter Schilddrüsenfütterung keinen Einfluß auf Lipome.

Schlußbetrachtung.

Eine zusammenfassende Betrachtung der entwickelten Ideen über multiple symmetrische Lipome zeigt, daß an Erklärungsversuchen ihrer ätiologischen Natur kein Mangel ist. Aber es fehlen allen diesen Theorien einwandsfreie beweisende Grundlagen. Wir haben einige der herrschenden Anschauungen, die mehr oder weniger begründet wurden, schon in den betreffenden Abschnitten bewertet. Wenn wir nach unseren Literaturstudien nun die beiden am häufigsten wiederkehrenden Theorien noch einmal kurz betrachten, so erscheint uns, ähnlich wie Goebel und anderen neueren Forschern, die Erklärung Groschs trotz der nicht unbeträchtlichen Zahl ihrer Anhänger am wenigsten wahrscheinlich. Die Verteilung der Hautdrüsen ist nach genauen Untersuchungen von Payr und anderen absolut unabhängig von der Lokalisation und Entwicklung der multiplen symmetrischen Lipome. Diese anatomischen Feststellungen entziehen der Theorie von Grosch vollständig den Boden. Viel



plausibler ist die Ansicht der französischen Schule, die einen Zusammenhang mit rheumatischen oder nervösen Affektionen oder mit beiden zugleich konstruiert. Wenn von diesem Gesichtspunkte aus die ganzen Literaturfälle betrachtet worden wären, so würde sich noch erheblich häufiger, als es schon zutrifft, der Beweis für den Zusammenhang beider Erkrankungen erbringen lassen. In den Fällen, bei denen Traumen vorliegen, welche sicher das Zentralnervensystem alteriert haben, ist diese Ätiologie der multiplen symmetrischen Lipome als sicher anzunehmen.

Immerhin wird, und damit kommen wir zum Ausgangspunkt unserer ganzen kritischen Betrachtungen über multiple symmetrische Fettgeschwülste zurück, sich wohl nur sehr schwer eine einheitliche Theorie für alle Formen finden lassen. Auch unsere beiden Beobachtungen tragen zur Klärung dieser wichtigen Frage nicht viel bei. Sie können indessen ein besonderes Interesse beanspruchen, als sie bis vor kurzem fast analog verliefen und beide die gleichen Kombinationen mit Psoriasis und Arthritis boten. Sie haben ferner den Vorzug, daß sie ähnlich wie der von mehreren Autoren beschriebene Maler Druwe aus Braunschweig Jahre hindurch von uns beobachtet wurden, und daß wir die teilweise Entstehung, insbesondere aber die Weiterentwicklung der Geschwülste genau studieren konnten. Bei unseren Patienten sind die Geschwulstbildungen nur „Nebenbefund". Beide führte stets ihre Hautkrankheit und ihre rheumatischen und Gelenkbeschwerden ins Krankenhaus.

1. Rudolf K., früherer Bureauvorsteher, geboren im Jahre 1860. Nach den uns vorliegenden Krankenjournalen der verschiedenen Anstalten und Stationen ist aus der Anamnese hervorzuheben, daß Patient sich im Jahre 1893 eine Schenkelhalsfraktur des linken Beines zuzog. Seitdem besteht eine Verkürzung desselben um $2^1/_2$ *cm*, so daß Pat. hinkt. Im April 1894 wurde er in der Königl. Charité (Abt. Prof. Gerhardt) wegen deutlicher Symptome einer multiplen insularen Herdsklerose (?) fast zwei Monate lang behandelt. Einige Wochen später wurde er ebendort wieder aufgenommen, fast $^1/_2$ Jahr beobachtet und mit der Diagnose Dementia paralyt. (?) als ungeheilt der Irrenanstalt Dalldorf überwiesen. Damals bestand nach dem Krankenjournal bereits seit 2 Jahren Reißen und Schwäche in den Beinen, von psychischen Degenerationsmerkmalen große Reizbarkeit, die sich häufig in Gewalttätigkeiten äußerte. Starker



Potus wurde zugegeben. Keine hereditäre Belastung. Späterhin war K. dann noch mehrfach wegen einfacher Seelenstörung in Irrenanstalten. Ungefähr in die Zeit des Auftretens des Nervenleidens, also Frühjahr 1894, wird von Pat. auch der Beginn seines Hautleidens verlegt. Zum ersten Male wurde er vom März bis Mai 1899 in der Charité wegen eines der Therapie schwer zugänglichen psoriasiformen Ekzems des Kopfes und Rumpfes behandelt. Während dieser Zeit, am 14. April, wurde in der Höhe des zweiten Brustwirbels eine gänseeigroße Geschwulst (Lipom) konstatiert. Pat. war damals 33 Jahre alt. Die folgenden 8 Jahre wurde er nicht in Krankenanstalten beobachtet. Als er im Februar 1907 das Urban-Krankenhaus in erster Reihe wegen rheumatischer Beschwerden aufsuchte, bot er schon ein ziemlich ausgeprägtes Bild seines gegenwärtigen Leidens. Er gab damals zu der Entstehung und Entwicklung desselben an, daß er seit 1 Jahre ein langsames „Anschwellen" seiner Oberarme bemerkt habe und zwar links stärker und früher als rechts. Diese Verdickungen bestünden seit einigen Monaten in unverändertem Umfange und verursachten ihm keine Schmerzen oder sonstige Beschwerden. Mäßiger Alkoholismus wird konzediert, syphilitische Infektion entschieden abgelehnt. Sexuelles Verhalten gegen früher unverändert. Keine hereditäre Belastung in bezug auf die Geschwulstbildungen. Auch keine Adipositas in der Familie. Nur eine Schwester leidet, wie K. selbst, seit 8 Jahren an Schuppenflechte. Objektiv bot Pat. damals das Bild eines kräftigen Mannes in gutem Ernährungszustande ohne krankhafte Veränderungen an den Brust- und Bauchorganen und am Nervensystem (Reflexe, Sensibilität, Motilität und Lagegefühl ohne abnormen Befund), Körpergewicht 69 *kg* bei der Aufnahme, 73 *kg* bei der Entlassung. Neben einer typischen Psoriasis am Kopf und Rücken präsentierte sich folgendes Krankheitsbild (s. Taf. XXIV):

Beide Oberarme sind im Volumen sehr vermehrt und zwar hauptsächlich im Gebiet des Trizeps und Deldoideus. Die Oberarme sehen von vorn betrachtet aus, als seien sie eine spindelförmige, prall elastische, völlig homogene Geschwulst mit Pseudofluktuation. Die darüber liegende Haut läßt sich nur wenig abheben. Auf den ersten Blick sehen die Oberarme wie die eines Athleten aus. Es fehlt aber die feine Differenzierung der einzelnen Muskeln. Über beiden Akromien liegt je eine apfelgroße Geschwulst, über der die Haut nur wenig abhebbar, und die selbst gegen die Unterlage nicht verschieblich ist. Sie zeigt gleichfalls Pseudofluktuation, ist homogen ohne Lappenbildung und entspricht in Form und Lage dem Deldoideus. Die rohe Kraft der Oberarmmuskeln ist erhalten. Die Motilität ist unbehindert bis auf das Strecken der supinierten Arme seitwärts nach oben, da sich hierbei die Akromialgeschwülste hinderlich erweisen. Die elektrische Erregbarkeit der Muskeln ist völlig intakt. Bauch und Oberschenkel sind fettreich. Besonders die linke Quadrizepsgegend quillt auffallend vor und zeigt dieselbe Konsistenz wie die fettreichen Oberarmmuskeln. Sensibilität und Temperatursinn, wie schon früher angeführt, gleichfalls erhalten. Subjektiv keine Beschwerden.



25./III. 1907. Aus dem l. Oberarm wird ein Stückchen bis in die Trizeps muskulatur exzidiert. Das Unterhautfettgewebe hat hier zirka 5 *cm* Dicke. Darunter liegt durch eine Faszie getrennt die makroskopisch unveränderte Muskulatur, die auch mikroskopisch weder Verfettungen noch sonstige pathologische Veränderungen zeigt. Am Fettgewebe selbst sind histologisch keine Abweichungen von der Norm festzustellen. Eine auffällige Vermehrung von Nervenfasern oder eine auffällige Umwachsung von Drüsen durch Fettgewebe ist nicht nachweisbar.

Im Verlauf der nächsten 2 Jahre suchte Pat. wiederholt wegen seiner Psoriasis dermatologische Krankenabteilungen auf. Der Geschwulstbildungen, die meist als Pseudohypertrophie der Muskeln angesprochen wurden, ist in den damaligen Krankenjournalen nur nebenher Erwähnung geschehen.

Vom 12./III. bis 1./VII. 1909 war K. dann wieder auf unserer Hautstation.

Die Geschwulstbildungen hatten inzwischen an Zahl und Umfang zugenommen. Er bot damals folgendes Krankheitsbild:

Beide Oberarme sind genau symmetrisch bis je 4 *cm* oberhalb des Ellenbogens bedeutend verdickt und zwar ist der Umfang im oberen Drittel der Tumoren auf beiden Seiten 40 *cm*, im mittleren Drittel 38 *cm* und im unteren Drittel 31 *cm*. Dicht unterhalb der Geschwulst ist der Umfang beiderseits $26^1/_2$ *cm*. Die Maße der Oberarme eines ungefähr gleich gebauten Patienten betragen oben 34, Mitte 27, unten 24 *cm*. Die Geschwulst verläuft beiderseits spindelförmig nach unten; nach oben geht sie in je einen über dem Akromion liegenden halbkugeligen Tumor mit je etwa 10 *cm* Durchmesser über. Diese beiden letztgenannten Geschwülste sind von der Umgebung scharf abgegrenzt. Seit dem Befunde vom Februar 1907 haben sich inzwischen noch in folgenden Regionen neue Fettumoren gebildet:

Im Nacken, vom siebenten Halswirbel bis zum zweiten Brustwirbel sich erstreckend, befindet sich eine ebenfalls ungefähr halbkugelige Geschwulst von 9 *cm* Länge und 10 *cm* Breite, genau symmetrisch zu beiden Seiten der Wirbelsäule. Auch beide Oberschenkel sind sowohl median wie lateral verdickt und zwar gehen die Tumoren beiderseits bis 8 *cm* oberhalb des oberen Randes der Kniescheiben. Sie laufen wie an den Armen auch hier spindelförmig nach unten zu. Die Maße beider Oberschenkel sind im oberen Drittel rechts 61, links 55, im mittleren Drittel 54:49, am unteren Rande der Geschwulst 40:36 *cm*. Am Bauche symmetrisch um den Nabel herum ein halbkugeliger Tumor mit einem Durchmesser von 17 *cm*. Sämtliche Geschwülste sind gleich beschaffen und verhalten sich in bezug auf Konsistenz, Verschieblichkeit und Abgrenzbarkeit von der Umgebung unverändert gegenüber den früheren Befunden. Auch die grobe Kraft der Extremitäten, die Sensibilität und die elektrische Erregbarkeit sind gleich geblieben. Es bestehen infolge ausgiebigeren Abusus alcohol. gegenüber früher nur noch ausgesprochenere Symptome davon. Im übrigen ist das psychische Verhalten wieder im



großen und ganzen normal. K. klagt zeitweise über sehr lebhafte rheumatische Schmerzen, besonders nachts im Liegen. Die Röntgendurchleuchtungen ergeben an allen Knochen keinerlei pathologische Veränderungen bis auf die inveterierte Fractura colli femoris sin. mit starker Dislokation des distalen Fragments. Körpergewicht bei der Aufnahme 61 *kg*, bei der Entlassung 71 *kg*, also erhebliche Gewichtsabnahme in den letzten 2 Jahren trotz beträchtlicher Zunahme der Fettgeschwülste. Bis Oktober 1912 war K. dann noch 3 mal wegen seiner immer sehr schnell rezidivierenden Schuppenflechte in unserer Behandlung. In der Zeit vom 13./II. bis 5./V. 1911 erhielt er 2—3 mal täglich Thyreoidintabletten (Möbius à 0·3), durch die die Lipomatose gar nicht beeinflußt wurde. Körpergewicht zu Beginn dieser Kur 80·0 *kg*, am Schluß derselben 90·5 *kg* (!) Keine Herzschädigung danach. Obwohl Pat. in recht dürftigen Verhältnissen lebt und dementsprechend stets in wenig gutem Allgemein- und Ernährungszustand das Krankenhaus aufsucht, angeblich auch größere Abstinenz wie früher in bezug auf Alkohol zeigt, ist das Körpergewicht erheblich in den Jahren 1909—1911 gestiegen. Das ist nur auf Rechnung der zunehmenden Lipomatose zu setzen. Es ist zwar in der Zwischenzeit von seiner vorletzten Entlassung bis zu seiner letzten Wiederaufnahme im Virchow-Krankenhaus am 21. Oktober 1912 auf 68 *kg* gesunken, doch bei seiner Entlassung am 19. April 1913 war das Höchstgewicht des Pat. mit 88 *kg* nahezu wieder erreicht. Die Geschwulstbildungen waren unterdessen wenig Veränderungen unterworfen gewesen. Die Lokalisationen vom Jahre 1909 sind die gleichen geblieben. Auch in der Größe der Tumoren ist keine wesentliche Änderung eingetreten. Nur hat sich inzwischen auch eine vollständige Symmetrie an beiden Oberschenkeln heraus entwickelt.

Am Abdomen haben sich unterhalb des Nabels, getrennt durch die Linea alba und hier eine tiefe Furche bildend, zu beiden Seiten genau symmetrisch, halbkugelige Tumoren von Faustgröße entwickelt. Der Leibesumfang, gemessen in einer schräg sagittalen Ebene, die man sich etwas unterhalb der Spinae iliacae post. sup. durch den Nabel und durch die größte Gesäßzirkumferenz gelegt denkt, beträgt 126 *cm*, der Thoraxumfang in der Mamillarebene 107 *cm*. Oberhalb der Symphyse ist eine tiefe halbzirkuläre Furche, so daß die schlaffen Bauchdecken mit den Tumoren zusammen eine Art „Hängebauch" vortäuschen. Auch in den Weichengegenden haben sich größere Tumoren neugebildet, so daß die Verbindung zwischen Rippenbögen und seitlichen Beckenwänden nicht wie sonst bei Männern leicht konkave, sondern umgekehrt mäßig ausgeprägte konvexe Flächen bilden. Auch genau in der Mitte des Kreuzbeins, symmetrisch zu beiden Seiten von dessen Mittellinie, ist ein rhombischer Tumor in Handtellergröße neu entstanden. Die obere Grenze der Nackengeschwulst scheint etwa um einen Querfinger breit höher, die untere bis zum dritten Brustwirbel herab zu reichen. Die seitlichen Grenzen sind gleichfalls gering verbreitert. Sie hat die halbkugelige Form und die genaue Symmetrie zu beiden Seiten der Wirbel-



säule beibehalten. Längendurchmesser 11, Breitendurchmesser $12^1/_2$ *cm*. Der Halsumfang an der größten Zirkumferenz über den Tumor hinweg beträgt 49 *cm*. Die Konfiguration der Oberarme und der Schultergürtel hat sich so gut wie gar nicht verändert. Die Geschwülste oberhalb der Akromien machen beim ersten Anblick den Eindruck, als ob die Schultern flügelförmig nach oben stehen. Der Umfang der Schultern in sagittaler Ebene durch die Achselhöhlen gemessen, beträgt beiderseits 59 *cm*. Die Umfänge der Oberarme sind um ein geringes größer geworden; doch haben sie sich kaum um 1 *cm* verschoben.

Außer der schon vorher erwähnten Vergrößerung der Fettgeschwülste auch am linken Oberschenkel in genau demselben Sinne wie rechts ist an den unteren Extremitäten keine Veränderung gegenüber dem vorjährigen Befund festzustellen. Die Maße sind beiderseits oben 63, Mitte $59^1/_2$, am unteren Geschwulstrand 41 *cm*. Hier ist ein deutlicheres Dickenwachstum der Tumoren aufgetreten als an den Oberarmen. Die Muskulatur ist überall gut entwickelt.

Anamnestisch ist über die Weiterentwicklung der Fettgeschwülste während der letzten $1^1/_2$ Jahre nicht viel nachzuholen. Es besteht wie zu Beginn keinerlei Schmerzhaftigkeit der Tumoren, auch die neuen haben sich ohne vorhergehende Schmerzattacken entwickelt. Pat. hat angeblich viel unter rheumatischen Beschwerden zu leiden und kann sich darum zeitweise nur unter Schmerzen fortbewegen. Im Gebrauch seiner Arme und Beine (bis auf das Hinken seit der linksseitigen Schenkelhalsfraktur) ist K. wenig behindert, da die grobe Kraft der Extremitäten erhalten geblieben ist. Die Arme können wegen der Akromialgeschwülste nur bis etwas über die Horizontale erhoben werden. Die sexuelle Potenz nimmt in letzter Zeit unwesentlich ab. Pat. ist gegenwärtig 58 Jahre alt, unverheiratet. Auch eine erneute genaue neurologische Untersuchung (Dr. Simmonds) im Januar 1913 ergibt keinen wesentlichen krankhaften Befund und auch keine nennenswerte Abweichung gegenüber früher. Es besteht ein etwas gedunsenes Gesicht und fibrilläres Zittern der Zunge (alkoholische Degeneration). Hirnnerven einschließlich der Augennerven motorisch vollständig frei. Auch die Sensibilität in den Trigeminusgebieten intakt. Sehnenphänomene an den unteren und oberen Extremitäten eher etwas lebhafter als normal. Hyperästhesia plantar. Nervenstämme und Muskulatur der Beine sehr druckschmerzhaft. Umgekehrter Dermographismus. Bauchdeckenreflexe fehlen beiderseits. Psychisches Verhalten weicht nicht von der Norm ab. Pat. ist rege und anstellig und verrichtet alle in seiner Geistessphäre liegenden körperlichen und geistigen Arbeiten geschickt, korrekt und schnell. Auch das letzte Mal erwies sich die Psoriasis als schwer traktabel. Röntgenbestrahlungen rufen bei Pat. selbst in halber Erythemdosis schon eine deutliche, ziemlich hartnäckige Dermatitis hervor. Die rheumatischen Beschwerden bessern sich immer sehr wesentlich unter heißen Bädern, Fangopackungen, Massage und mechanischen Übungen (Pendeln). Wassermannsche Reaktion: mehrfach negativ.

2. Ludwig P., Restaurateur, 60 Jahre. (s. Taf. XXV u. XXVI).

Auch dieser Pat. kam zum ersten Mal Ende März 1911 wegen einer seit ungefähr 30 Jahren bestehenden Schuppenflechte auf unsere Abteilung. Seit 1884 klagt er über attackenweise auftretende schmerzhafte Anschwellungen in Finger- und Zehengelenken, die vielfach ärztlich behandelt wurden (Gicht). Auch unter rheumatischen Beschwerden im Rücken hat er öfters zu leiden. Nachdem P. vom 1. November 1911 bis 1. März 1912 wieder wegen Psoriasis bei uns gewesen war, wurde er am 13. April 1912 wegen einer Fraktur des linken proximalen Tibiaendes und einer Fraktur des linken Fibulaköpfchens auf einer chirurgischen Station des Virchow-Krankenhauses aufgenommen und von dort wegen erneuter ausgedehnter Schuppenbildungen am 12. Juni 1912 auf unsere dermatologische Station verlegt.

Sexuelle Infektion: Mit 18 Jahren Schanker, den Pat. selbst behandelt hat. Später angeblich nie Haut- und Schleimhauterscheinungen. Starkes Potatorium wird zugegeben. Früher trank Pat. (Gastwirt) durchschnittlich täglich 30—40 Seidel Bier und 20—30 Kognaks, jetzt „nur" noch 5 Glas Bier und 5 Schnäpse. Pat. war immer sehr korpulent. Er wog früher eine Zeitlang 125 *kg*. Den Beginn seiner Fettgeschwülste glaubt Pat. auf das Jahr 1893 legen zu müssen. Mit Sicherheit kann er das nicht angeben. Denn sie verursachten ihm besonders im Anfang so wenig Beschwerden, daß er gar nicht darauf achtete. Ein Bruder soll sehr korpulent sein. P. glaubt nicht, daß es sich bei diesem um Fettgeschwülste handle. Sonst keine auffällige Fettsucht in der Familie, auch keine Schilddrüsenerkrankungen. Will keine Abnahme der sexuellen Potenz an sich beobachtet haben.

Der für uns in erster Reihe in Frage kommende Befund der Lipomatose ist in den beiden Jahren konstant geblieben. Wir legen daher unserer Arbeit den Status zugrunde, der sich uns im Mai 1913 bot.

P. ist ein großer, ziemlich kräftiger, äußerst fettreicher Mann. Das Körpergewicht schwankte entsprechend den mehr oder weniger günstigen äußeren Verhältnissen in den beiden letzten Jahren zwischen 77·5 und 94·0 *kg* und hat jetzt mit 94·5 *kg* seine Höhe erreicht. Keine Ödeme. Sehr ausgedehnte, der Therapie schwer zugängliche, stark infiltrierte Psoriasis, diffus am ganzen Körper, speziell am Rücken und an den Ellenbögen.

Innere Organe: Mäßige chronische Bronchitis. Ausgesprochene Arteriosklerose mit paukendem zweiten Aortenton. Chronische Arthritis der Hände, Finger- und Fußgelenke. Die Röntgenaufnahmen ergeben eine fragliche alte Fraktur des l. Proc. styloideus ulnae und des Radius. Zahlreiche Gelenke an beiden Extremitäten sind im Sinne einer chronischen Entzündung verändert, namentlich mehrere Interphalangeal- und Metakarpophalangealgelenke. Kondylen leicht arrodiert. Es besteht ferner laut Untersuchung auf der ersten inneren Abteilung (Professor Kuttner) harnsaure Diathese mit vermehrter, endogener und exogener Harnsäureausscheidung, die zeitweise auf Atophan (3 mal 0·5 täglich)



gut reagierte. Die Glandula thyreoida zeigt keine krankhaften Veränderungen. Die Bauchorgane sind wegen der Adipositas und gleichzeitigen Lipomatosis trotz der schlaffen Bauchdecken nicht palpabel.

Urin frei von Zucker und Eiweiß.

Nervensystem: Pupillenreaktion prompt, in den horizontalen Endstellungen der Bulbi einige nystagmusartige Zuckungen.

Ophthalmoskopisch: Cataracta incip. links mit Glaskörpertrübungen. Beiderseits ausgesprochene Sklerose der Gefäße. Links nasal von der Papille punktförmige Blutung. Nach oben abgeblaßter, unregelmäßig begrenzter Herd mit punktförmiger Blutung infolge besonders starker Gefäßveränderungen.

Gesichtsfeld: entsprechendes Skotom, das sich ins Zentrum erstreckt. Alle Hirnnerven motorisch frei. Sensibilität im Trigeminusgebiet intakt. Kukularis kräftig.

Supinatorphänomene beiderseits undeutlich, ebenso die des Trizeps. Muskeln der oberen Extremitäten und die Pektoralis leisten volle Kraft. Die Patellarreflexe fehlen beiderseits, wohl infolge der chronischen Arthritis. Beiderseits Pseudo-Babinski, weil die Plantarflexion der großen Zehen durch die Gelenkveränderungen aufgehoben ist. Keine motorische Schwäche in den Beinen. Bauchreflexe fehlen beiderseits.

Psychisch: kein auffälliges, von der Norm abweichendes Verhalten. Die Röntgenaufnahme des Schädels ergibt normale Verhältnisse der Sella turcica und läßt keinen Rückschluß auf eine Erkrankung der Hypophysis zu.

Der gegenwärtige Befund an den überall genau symmetrischen Geschwulstbildungen, sowohl in bezug auf Form als auf Lokalisation ist folgender:

Die Oberarme zeigen eine Art von Riesenwachstum und sind von Ellenbogengelenken aufwärts 2—3 Querfinger breit über die Schultergelenke hinweg kolossal verdickt. Oberhalb der Akromien sind mehr als faustgroße halbkugelige Tumoren, die ein Höherstehen der Schultern im ersten Moment vortäuschen. Die Oberarme verjüngen sich nach den Ellenbeugen zu spindelförmig. Die Umfänge sind annähernd doppelt so dick als normal. Sie betragen beiderseits in einer durch die Achseln gelegten Ebene 49 *cm*, handbreit über den Ellenbogengelenken $44^1/_2$ *cm*, an den Ellenbögen selbst 33 *cm*. Der Umfang des Rumpfes — über den anliegenden Armen in der Höhe der Schultergelenke gemessen — beträgt 134 *cm*. Oberhalb beider Skapulae befinden sich mehrere walnußgroße Fettgeschwülste. Die unteren Skapulargegenden sind frei. Im Nacken, am Übergang der Hals- zur Brustwirbelsäule, besteht ein wegen der Flachheit weniger scharf abgegrenzt erscheinender rautenförmiger 5 : 5 *cm* großer Tumor. Er liegt ebenso genau symmetrisch zu beiden Seiten der Wirbelsäule wie eine andere auch in der Form ähnliche Geschwulst, die sich vom 5.—6. Dornfortsatz der Lendenwirbelsäule nach der Mitte des Kreuzbeins ausbreitet, die nur erheblich größer und dicker



ist und in der Oberfläche so abgerundet wie ein Kugelsegment erscheint. Breitendurchmesser 10 *cm*, Höhe 9 *cm*.

In den Weichen befinden sich zahlreiche nicht scharf voneinander abgrenzbare Tumoren, die zu einem vollständigen Ausgleich der „Taille" geführt haben. Eine geringe Eindellung ist nur hinten oberhalb der spinae iliac. post. sup. wahrnehmbar.

In beiden Mamillargegenden anscheinend nur beträchtliche Hyperplasie des subkutanen Fettgewebes, da hier keine abgrenzbaren Tumoren palpabel sind.

Erheblich mehr als der obere Rumpf nimmt der untere, die Bauchregion, an der Bildung der Lipome teil. Die unteren Extremitäten erscheinen dem Rumpf gegenüber entschieden zu klein. Mißt der Brustumfang in der durch die Mamillen gelegten Ebene 111 *cm*, so ist er in Nabelhöhe über das Gesäß hinweg (also schräg) gemessen 127 *cm*. Infolge der schlaffen Bauchdecken und der Diastase der M. m. recti einerseits und von kindskopfgroßen Tumoren genau symmetrisch zu beiden Seiten der Linea alba in Nabelhöhe andererseits markiert sich in der Mitte eine tiefere und oberhalb der Symphyse eine halbzirkulär verlaufende beträchtliche Furche (Spitzbauch).

Schließlich sind Fettgeschwülste geringeren Umfangs noch an den Außenseiten der Oberschenkel von den Hüftgelenken bis etwa zur Mitte nach unten und bis zu den Adduktorenschlitzen nach vorn zu vorhanden. Doch kann es sich auch hier nur um reichliche Ansammlung von subkutanem Fettgewebe handeln, obwohl die ausgesprochene Symmetrie mehr für die erste Annahme spricht. Genaue Umgrenzbarkeit ist nicht möglich. Umfänge im oberen Drittel der Oberschenkel 59 *cm*, Mitte 57 *cm*, im unteren Drittel 43 *cm*. Die Geschwülste entsprechen sämtlich den für die Lipome an anderer Stelle angegebenen Charakteristika.

Frei von Tumoren sind nur die Haut des Kopfes und die peripheren Teile der Extremitäten von den Ellenbogen- bzw. Kniegelenken abwärts. Die Muskulatur ist überall mittelkräftig.

Wassermann: —.

Infolge der doppelten linksseitigen Unterschenkelfraktur, die sonst gut geheilt ist, hinkt Pat. etwas.

Nachdem der Pat. Mitte August 1913 das Krankenhaus verlassen hatte — es bestanden noch immer Schuppenbildungen, besonders am Rücken — erfolgte am 4. September, etwa 3 Wochen später wegen erneuten stärkeren Auftretens der Schuppenflechte und wiederum wegen heftigerer rheumatischer Beschwerden, seine Aufnahme ins Krankenhaus. Er befindet sich auch noch gegenwärtig auf unserer Abteilung. Die Behandlung der Hauteruptionen nahm diesmal einen gegenüber früher ganz anderen, erheblich schwereren Verlauf. Auch der Allgemeinzustand des Kranken verschlechterte sich zusehends. Das Körpergewicht betrug bei seiner Wiederaufnahme 96·5 *kg*.

Hautstatus: Die ganze Körperoberfläche ist mit zahlreichsten dicken, runden, schuppenden Herden bedeckt. An vielen Stellen durch



Konfluieren alter Herde landkartenähnliches Gebilde, die sich über große Körperflächen zusammenhängend ausdehnen, besonders von der Mitte des Kreuzbeins sich nach beiden Seiten nach oben erstreckend. Die Schuppen sind von silberglänzender bis leicht matter gelblicher Farbe, lassen sich in zahlreichen hornähnlichen Lamellen übereinander abnehmen, ohne Schmerzen und ohne Blutung. Auch die kleinsten, linsengroßen Herde zeichnen sich durch relative Dicke aus. Die Abgrenzung ist bei kleinen Herden ziemlich scharf, größere greifen infolge der außerordentlichen Dichtigkeit fast stets ineinander über. Die Beugeseiten der Extremitäten sowie das Gesicht sind etwas weniger stark befallen als die übrigen Körperregionen. Auch die Kopfhaut ist relativ wenig verändert und weist nur eine Anzahl umschriebener linsen- bis markstückgroßer Herde auf. Haare völlig depigmentiert, jedoch von normaler Dichte. Die Nägel sind brüchig und gerillt. Die Haut ist im Bereich Psoriasis stark verdickt und läßt sich nur in starren dicken Falten schwer abheben. Besonders ausgeprägt ist dies Bild am Rücken.

Innere Organe: Rachen- und Halsorgane o. B.

Herz: Die alten Symptome der Arteriosklerose. Puls zeitweise bis 112 beschleunigt.

Lungen: Grenzen normal, gut verschieblich, auskultatorisch und perkutorisch o. B.

Bauchorgane: Leber, Milz nicht palpabel.

Urin: — A. — S. Sediment: o. B.

Behandlung: 4./IX. Einreiben des Körpers mit 5% Salizylvaseline, des Kopfes mit 10% Präzipitatsalbe, innerlich Arsenpillen.

10./IX. Beginn mit Chrysarobineinreibungen bis zu beginnender Dermatitis.

15.—20./IX. Dann Behandlung mit Zinkpasta bis Abklingen der Dermatitis.

20./IX. Körper mit 3% Chrysarobinvaseline eingerieben außer dem Rücken, der mit Röntgenstrahlen $^1/_3$ E. D. behandelt wird. Gelenke wegen Schmerzen mit Heißluft behandelt.

3./XI. Steigerung bis 5% Chrysarobin. Es ist nur ein geringer Effekt zu bemerken, vereinzelte psoriasiforme Plaques heilen ab, andere treten dafür auf. Am Rücken macht sich im Bereich der bestrahlten Partie ein ziemlich scharf abgegrenzter Streifen bemerkbar, in dem die Herde völlig verschwunden sind. Hautpartie noch stark verdickt. Wegen Dermatitiserscheinungen am Körper Aussetzen des Chrysarobins.

3.—18./XI. Unter Zinkpaste Reizerscheinungen an der Körperhaut verschwunden.

18./XI. Für die Hände Salizylvaseline, Körper nicht behandelt. Rücken bis 3./XII. weiter bestrahlt.

3.—12./XII. Wegen der sehr starken Infiltration der psoriatischen Hautpartien Fibrolysininjektionen (Merck-Darmstadt) jeden 4. Tag eine Spritze (2·0). Röntgenbehandlung ausgesetzt.

9./XII. Temperaturanstieg bis 38·7°, leichte Rötung am ganzen



Körper. Aussetzen aller Medikamente, Zinkpuderbestreuung. Urin frei. Das Körpergewicht des Pat. hat mit 104·0 *kg* sein Maximum erreicht.

16./XII. Es entwickelt sich eine universelle Dermatitis bei kontinuierlichem Fieber und allgemeinem Unbehagen. Wegen starker Schuppung: Kühlsalben (Liqu. Alum. acet., Lanolin, Vaselin. flav. aa). Urin frei von Albumin.

20./XII. Noch stärkere Schuppung des ganzen Körpers, die psoriatischen Herde sind während des Stadiums der Dermatitis entweder völlig verschwunden oder in kleine, flache, uncharakteristische Herde umgewandelt.

20.—24./XII. Die Schuppung nimmt einen ausgesprochenen exfoliativen Charakter an. Es lassen sich am ganzen Körper groblamellöse Platten und aufgerollte Fetzen ablösen, an anderen Stellen erfolgt spontane Abstoßung solcher Fetzen. Die Haut darunter erscheint stark gerötet, jedoch nicht erodiert. Die psoriatischen Herde sind bis auf vereinzelte linsengroße Herde verschwunden, die als flache Effloreszenzen von rötlichbrauner Farbe kaum mehr an Psoriasis erinnern.

24./XII.—1./I. 1914. Schlechtes Allgemeinbefinden, mangelnder Appetit trotz Stomachika, häufiges Frösteln, schlechter Schlaf, rapide Gewichtsabnahme. Es entwickeln sich immer neue lamellöse Schuppen, besonders an Brust, Rücken und Armen. Unterschenkel hören auf zu schuppen. Die größten Lamellen haben sich an den Fußsohlen entwickelt. Urin — A. — S. Sediment o. B.

1.—4./I. 1914. Behandlung: Borsalbenverbände und Kleiebäder. Subjektiv geringe Erleichterung. Weitere Gewichtsabnahme und Exfoliation. Die ursprünglichen psoriatischen Effloreszenzen ähneln jetzt, besonders an den Unterschenkeln (Vorderflächen), Herden von stark infiltriertem Lichen ruber verrucosus.

8./I. Weiterer Fortgang der Prozesse. Auch die Kopfhaut wird befallen. Die Haare selbst erscheinen filzartig verklebt und haben lanugoartige Beschaffenheit, an manchen Partien starker Haarausfall. Die Lipome sind kleiner geworden, stark druckempfindlich. Subjektiv verspürt Pat. darin häufig Pochen und Ziehen. Haut darüber verschieblich. An den Fußsohlen noch starke Schuppenbildung und Auftreten bläulichroter, scharf abgegrenzter, an Lichen ruber verrucos. erinnernder Effloreszenzen. An den Fußrändern lassen sich grobe hornähnliche Epidermisschuppen abtragen. An den Unterschenkeln ist die Schuppung am geringsten. Hier konfluieren die Infiltrate zu großen landkartenähnlichen, 1—2 *cm* über das Hautniveau prominierenden Gebilden von teils spiegelnder, teils schmierig belegter Oberfläche mit ziemlich scharfer Abgrenzung. An allen übrigen Körperpartien universelle Rötung und groblamellöse Schuppung der Haut. Im Urin jetzt ständig geringe Albumenmengen, im Sediment zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder, sowie Leukozyten. Schlechter Appetit, starke Mattigkeit, häufiges Frösteln, Schlaf etwas besser geworden. Behandlung: Borsalbe, Kleiebäder, 2 mal täglich 15 Tr. Digalen, Tinct. Chinae, sorgfältige roborierende Diät.



17./I. Das Körpergewicht ist trotz sorgfältigster roborierender Diät und Stomachizis im Lauf des Monats von 104 auf 92 *kg* gesunken. Noch immer nicht sehr gutes Allgemeinbefinden. Seit 6 Tagen ist Pat. dauernd fieberfrei. Exakte Nachmessungen der Umfänge und Größe der einzelnen Lipome ergeben gegenüber den Maßen vom Ende Mai 1913 keine nennenswerten Unterschiede, keinesfalls Abnahmen.

25./I. Die Schuppung läßt allmählich nach, das Allgemeinbefinden bessert sich wesentlich, normaler Schlaf und Appetit, kein Frösteln, langsame Gewichtszunahme. Die Haut ist am ganzen Körper von rot-brauner Farbe und erweist sich als außerordentlich gefältelt. Die psoriatischen Herde sind völlig verschwunden, an den Unterschenkeln und den Fußsohlen an ihrer Stelle kreisrunde bis 5pfennigstückgroße bläulichrote Infiltrate.

30./I. Weitere Besserung des Allgemeinbefindens. Urin — Alb. — Sacch. Mikroskopisch vereinzelte hyaline Zylinder. Am rechten Arm ist eine geringe Radialisparese aufgetreten mit leichter Atrophie des Daumenballens.

1./II. Eine rechtsseitige Ulnarisparese gesellt sich hinzu. Radialis und ulnaris normale elektrische Reaktion. In ihrem Bereich scharf abgegrenzte Herabsetzung der Sensibilität. Supinatorphänomen beiderseits gleich, schwach. Händedruck rechts nur etwa halb so groß wie links.

2./II. Auch Parese des Medianus am rechten Unterarm.

11./II. Frische, flache Psoriasisherde bis 5-Pfennigstückgröße; reichliche Bildung von kleinen weißen, silberhellen, wenig derben Schuppen. Erneute (IV.) Fibrolysininjektion. Drei Stunden später Schüttelfrost, leichtes Erbrechen, danach Anstieg der Temperatur auf 38·5°, Schlaflosigkeit.

12./II. Am nächsten Morgen universelle Hautreizung, besonders lebhaft im Gesicht. Zinkpuder, sonst keine Medikamente.

15./II. Subjektives Wohlbefinden. Rasche lamellöse Abschuppung am ganzen Körper, besonders in der Umgebung der psoriatischen Herde.

18./II. Die zum Teil abgeheilten psoriatischen Herde treten von neuem auf.

24./II. Auf Wunsch des Patienten, die hofft, daß hierbei die Psoriasis endlich abheilen werde, nochmaliger Versuch mit Fibrolysininjektionen. Schüttelfrost und Allgemeinstörungen stellen sich wieder danach ein. Nach wenigen Stunden universelle Rötung.

25./II. Stärkere lamellöse Schuppung als das vorhergehende Mal. Frösteln und Prostration. Universelle blaurote Verfärbung der Haut, besonders ausgesprochen an den Unterschenkeln.

1./III. Das Bild gleicht völlig dem bei der ersten Dermatitis exfoliat.-Attacke. Derbe Hornplatten lösen sich ab von der universell geröteten und geschwellten Kutis, die am stärksten in der Umgebung früherer Herde ausgeprägt ist. Schwere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens.

10./III. Zustand hält ziemlich unverändert an. Innerlich Koffein,



zeitweise Digalen, sorgsame Diät, Wein, Kognak, jeden 2. Tag Kleiebäder; Borsalbenverbände ohne Wirkung.

22./III. Unter 10% Salizylvaselineinreibungen nimmt die Schuppung an Intensität ab, die Rötung verschwindet und allmählich nimmt die Haut normale Beschaffenheit an. Die früheren Herde sind völlig verschwunden. Subjektiv besteht noch starkes Schwächegefühl. Langsame Gewichtszunahme. Die Lipome haben sich trotz der sonstigen erheblichen Abmagerung in ihrem Umfang nicht vermindert.

Wir hatten es bei dem Patienten sicher mit einer Dermatitis exfoliat. univers. bei schweren Allgemeinstörungen (Fieber, Appetitmangel usw.) zu tun. Dieses Krankheitsbild, das nach manchen Autoren nur einen Verlegenheitsnamen trägt und gar kein besonderes Leiden darstellt, soll nur ein Folgezustand nach anderen Hautaffektionen sein (Rosenthal u. a.). Nur einige französische Autoren und Caspary u. a. halten sie für eine selbständige Krankheit. Sie schließt sich besonders gern an Ekzem, Psoriasis, Lichen ruber und Pemphigus an. Beobachtungen von konsekutiver Dermat. exfoliat. gerade bei Psoriasis werden gar nicht so selten gemacht. Insbesondere ruft die Chrysarobin- und Pyrogallustherapie (Fälle von Ehrmann, Reitmann), manchmal auch eine zu intensive Vorbehandlung mit grüner Seife eine universelle starke Hautreizung mit lamellöser Abschuppung hervor.

Bei Demonstrationen solcher Patienten erklärten auch Neumann, Mrazek, Ehrmann, Riehl, Nobl, Matzenauer und andere, dies Krankheitsbild nach Psoriasis gesehen zu haben. Die gleiche Umwandlung des Krankheitsprozesses beobachteten ferner Duckworth (32), Beck, Brocq, Besnier (12), Reitmann und andere. Bei einem 26jähr. Pat. von Gaucher, Gougerot und Guggenheim (39) bestand seit 9 Jahren Psoriasis. Die Dermatitis exfoliat. entstand plötzlich ohne eine recht erklärliche Ursache und heilte in 1½ Monaten unter Salben ab. Danach trat die Schuppenflechte wie zuvor in nummulärer Form wieder in ihre Rechte. Der Pat. Longos (62), der seit 25 Jahren Psoriatiker und in den letzten 11 Jahren unbehandelt war, starb 3 Tage nach dem Auftreten der ganz akut mit schwersten septischen Allgemeinsymptomen (Fieber, Diarrhoen, Pneumonie) einsetzenden Dermatitis

exfoliat. Sehr ausgiebige histologische Untersuchungen klärten das Krankheitsbild, für dessen Entstehung keine äußerliche Veranlassung vorlag, auch nicht. Wahrscheinlich liegt der Übergang von Psoriasis in generalisierte Dermatitis exfoliat. in manchen Fällen gar nicht an der die Haut stark reizenden Behandlung. Wir selbst sahen einen solchen Patienten fast 1½ Jahre, dessen Schuppenflechte sehr milde mit schwachen Chrysarobin- und Teersalben und geringen Röntgendosen (⅓ E. D.) behandelt wurde und bei dem die Entstehung der ganz akut einsetzenden universellen desquam. Dermatitis, welche der Therapie sehr schwer zugänglich war, auch keine rechte Erklärung fand. Auch bei unserem gegenwärtigen Patienten schien anfangs eine äußere Entstehungsursache für die Dermatitis exfoliat. nicht nachweisbar. Nach Chrysarobin (5%) stellte sich anfangs November (13) wohl eine örtliche gewöhnliche Hautreizung ein, die zur Unterbrechung dieser Behandlung zwang, doch verschwand sie bald fast vollständig unter geeigneter Therapie, bevor die Krankheit sich an anderen Stellen oder gar universell entwickelt hatte. Auch die Röntgenbestrahlungen (⅓ E. D.) auf sonst nicht behandelter Haut dürften kaum anzuschuldigen sein, da auch deren konsekutives zirkumskriptes Erythem nur vorübergehend war. Es ist vielmehr über jedem Zweifel erhaben, daß die 3 intramuskulären Fibrolysininjektionen (Mendel-Essen), die wegen der riesigen Infiltration der Herde 2 mal wöchentlich verabfolgt wurden, in Frage kommen. Denn als am 11. Februar (14), mehrere Wochen nach vollständigem Abklingen der Dermatitis, unser Pat. wieder eine Fibrolysininjektion erhielt, trat am gleichen Tage einige Stunden später unter Schüttelfrost, Temperaturanstieg und mäßiger Prostration eine glücklicher Weise nur 2 Tage dauernde Dermatitis mit geringer Exfoliation am ganzen Körper auf. Das gleiche Resultat, wiederum so stürmisch wie das erste Mal, sahen wir endlich bei der dritten Anwendung von Fibrolysin Anfang März d. J. Es besteht mithin wohl kaum ein Zweifel, daß die unter schweren Allgemeinerscheinungen (Fieber, Schüttelfrost, Schlaf- und Appetitlosigkeit) aufgetretenen Dermatitisattacken mit starker konsekutiver Schuppung und Desquamation auf das Konto der stets kurz zuvor erfolgten Fibrolysininjektionen zu



setzen ist. Derartige Beobachtungen stehen absolut nicht vereinzelt da. Der Entdecker des Mittels selbst, Mendel-Essen (71), hat in einem längeren Aufsatz vor einigen Jahren ähnliche Nebenwirkungen des Präparates unter Zugrundelegung von Publikationen Hayns, Neissers, Köllikers, Großes u. a. beschrieben und zu erklären versucht. Alle diese Autoren erlebten vielfach Fiebererscheinungen bei Anwendung von Fibrolysin, die sich bei jeder Wiederholung desselben Mittels immer von neuem einstellten. Hayn spricht von funktioneller Kumulation, Brinitzer von geweckter Idiosynkrasie, Mendel schließlich unter Berufung auf Starkensteins Folgerung von einer Toxikose auf anaphylaktischer Basis. Beiträge zur Frage der Arzneiüberempfindlichheit von Bruck, Pöhlmann (83) und Zieler (121) beschäftigen sich auch mit dem Fibrolysin. Bruck vertritt eine ähnliche Anschauung wie Mendel. Er hält nach den Ergebnissen seiner Tierexperimente die Arzneiidiosynkrasie für ein der Anaphylaxie entsprechendes Phänomen. Nach Pöhlmann ist die Natur solcher Prädisposition noch unbekannt. Es wäre noch nicht gerechtfertigt die Idiosynkrasie gegen Arzneimittel eines spezifischen anaphylaktischen Antikörpers in idiosynkrasischem Sinne zu erklären. Zieler glaubt durch Experimente an Meerschweinchen, die er mit Serum einer 27jährigen Patientin behandelt hatte, welche wegen Boeckscher Sarkoide Fibrolysininjektion bekam, in deren Gefolge sich zweimal nacheinander scharlachähnliche Exantheme meist am ganzen Körper unter erheblichen Allgemeinbeschwerden einstellten, den sicheren Beweis dafür erbracht zu haben, daß es sich um Vergiftungssymptome gehandelt habe. Erscheinungen von Anaphylaxie könnten völlig ausgeschlossen werden.

Wie nun späterhin auch diese Folgezustände nach Fibrolysininjektionen bewertet werden mögen, auch die exfoliative Dermatitis unseres Patienten können wir mit Sicherheit der Anwendung des Arzneimittels zuschreiben. Schließlich wollen wir noch eine Mitteilung von Tausard et Raillet (107) anführen, wo nach Fibrolysininjektionen wegen Strictur. urethr. ein universelles Hauterythem mit Schuppung einsetzte, und wo

weitere Beobachtungen und Versuche das Mittel als ätiologischen Faktor verifizierten.

Wenn wir unsere beiden Krankheitsfälle noch einmal im Zusammenhang betrachten und die erst kürzlich dazu gekommenen schweren Komplikationen bei dem zweiten außer acht lassen, so tritt uns eine große Ähnlichkeit zutage. Bei beiden Patienten handelt es sich um symmetrische multiple Lipombildungen, die sich in dem prädisponierten Alter, bei dem einen im 39., bei dem anderen im 40. Lebensjahre ganz plötzlich und schmerzlos — im Verlauf von 5—11 Jahren zu dem gegenwärtigen Umfang — entwickelt hatten. Eine äußere Entstehungsursache wissen beide nicht anzugeben. Die Lokalisationen bieten nichts Besonderes. Es handelt sich in beiden Fällen um sehr ausgedehnte, streng symmetrische Fettgewebswucherungen, die den meisten übrigen Beobachtungen analog sind, also peripherwärts an den Extremitäten fehlen und besonders ausgeprägt am Nacken, an den Schultergürteln, den Oberarmen, Bauch, Rücken und Oberschenkeln vorhanden sind. Eine Kombination mit dem Madelungschen „Fetthals", die von Madelung selbst, aber auch noch von verschiedenen anderen Autoren beobachtet sind, bestand in keinem unserer beiden Fälle, auch nicht einmal eine Andeutung davon. Der Hals ist bis auf die Nackenregion frei von Fettgewebshyperplasien. Wesentlich ist auch, daß hinter keiden Ohren und am Kinn, beim „Fetthals" stets befallene Gegenden, gleichfalls Fettgeschwülste nicht nachweisbar sind. Es ist auch nicht anzunehmen, daß solche an diesen Stellen noch entstehen. Denn wir haben es wohl ziemlich sicher mit vollentwickelten Krankheitsbildern zu tun. Dafür spricht recht deutlich der Wachstumsstillstand bei den einzelnen Lipomen und besonders das Aufhören von weiteren Neubildungen in beiden Fällen seit 2 bzw. 7 Jahren. Außerdem pflegt bei dem Madelungschen Typus der Fetthals sich zunächst vollständig zu entwickeln und bleibt auch beim Befallensein anderer Gegenden im Vordergrund des ganzen Krankheitsbildes stehen.

Nach den früheren Ausführungen über die Natur der multiplen symmetrischen Lipome überhaupt kommen bei unseren beiden Fällen nur zwei Anschauungen für die Erklärung ihrer



Ätiologie in Frage. Die trophoneurotische Theorie entbehrt mangels irgendwelcher gröberen Störungen am Zentralnervensystem jeder Grundlage. Der chronische Alkoholismus beider hat zu keinem neuritischen Prozeß geführt. Auch die ganz unklaren Psychosen des K. vor 19 Jahren können nur sehr gezwungen für die Entstehung der Lipome herangezogen werden, da sie nur vorübergehend bestanden, auch wenn er jetzt zweifellos noch unbestimmte psychische Defekte hat. Die Traumen (Frakturen) endlich, zogen sich beide Patienten erst nach dem Auftreten der Lipomatose zu.

Unsere Fälle gehören vielleicht in die Kategorie mit rheumatischer Genese. Beide Patienten klagten seit Jahrzehnten über häufig und dann hartnäckig auftretende muskuläre und Gelenkschmerzen. Für die Kranken selbst ist dies der Hauptgrund, weshalb sie die Krankenanstalten aufsuchen. Der eine von ihnen, P., hat möglicher Weise in früheren Jahren Gichtanfälle gehabt. Auch jetzt besteht bei ihm noch eine auf der inneren Station einwandfrei festgestellte harnsaure Diathese, Chronische Veränderungen, wie sie nach Arthritis urica resultieren, sind laut Röntgenaufnahmen an einer großen Reihe von Gelenken ebenfalls vorhanden. Bei dem anderen Patienten war Gicht überhaupt nicht nachweisbar. Aber vielleicht hat eine leichte, nicht zur Beobachtung gelangte Form derselben früher bestanden. Diese Annahme würde auch einen leicht zu konstruierenden Zusammenhang der multiplen symmetrischen Lipomatose — selbstredend soll das nur auf unsere beiden Fälle angewandt und nicht etwa verallgemeinert werden — mit einer anderen, bei beiden Patienten bestehenden Krankheit, der Psoriasis vulgaris, ergeben. Denn daß die Schuppenflechte wahrscheinlich eine konstitutionelle Erkrankung ist und daß sie gelegentlich neben harnsaurer Diathese auftritt oder auch bei Familienmitgliedern, deren Blutsverwandte an Gicht leiden, erscheint nicht ausgeschlossen. An ein nur zufälliges Nebeneinanderbestehen beider Krankheiten, wie man es doch häufiger beobachtet, zu denken, ist wohl nicht sehr angebracht.

Im Laufe der letzten Jahre, seitdem viele Autoren dem Stoffwechsel bei Psoriasis ihr Augenmerk zuwandten, sind besonders über die Stickstoffveränderungen im Körper bei dieser Krankheit



zahlreiche Untersuchungen angestellt worden. Die Resultate und die daraus folgenden Schlüsse widersprechen sich häufig. Ich nenne von den vielen Arbeiten nur die von Brocq, Pollitzer und Hamrath. J. F. Schamberg (91) erklärte vor 3 Jahren in der Frage der parasitären Natur der Psoriasis unter Zugrundelegung aller darüber existierenden Anschauungen und nach eigenen Versuchen mit einem „Ignoranus" antworten zu müssen, in einer kürzlich erschienenen Arbeit (92) glaubt er jedoch durch Untersuchungen an 8 Patienten den Beweis dafür erbracht zu haben, daß eine Stickstoffretention ohne Störung der Eliminationsfähigkeit der Nieren bestände, und daß N-arme oder -freie Diät besonders bei schwereren Fällen zu bedeutender Besserung, selbst Heilung führe.

Ein Konnex der Psoriasis mit rheumatischen (oder trophoneurotischen?) Gelenkaffektionen, die Psoriasis arthropathique der Franzosen, wird von fast allen Autoren erkannt. Ich erinnere nur an die Arbeiten Adrians, Besniers, Bourdillon, Gerhardt, Menzen, Waelsch und andere. Erst kürzlich, am 3. Mai 1911, sagt Ullmann in der Wiener dermatologischen Gesellschaft (111), der ätiologische Zusammenhang alter Psoriasis mit rheumatischen und Gelenkerkrankungen einerseits und mit Stoffwechselstörungen andererseits darf heute wohl gesichert angesehen werden. Negative Ergebnisse von Stoffwechseluntersuchungen, wie die von v. Zumbusch, können die klinische Auffassung nicht entkräften.

Sind Mitteilungen über den Zusammenhang zwischen Gicht, Rheumatismus und Psoriasis einerseits und multiplen symmetrischen Lipomen und Rheumatismus andererseits gar nicht spärlich vorhanden und auch wohl als recht wahrscheinlich anzunehmen, so existiert über multiple symmetrische Lipome bei Psoriasis nur eine Beobachtung von Bayet (10). Auch Bayet rechnet die Schuppenflechte zu den rheumatischen Dermatosen und bringt ihr Bestehen in direkte Beziehung zu den Fettgeschwülsten. Sein Krankheitsfall unterscheidet sich von den unserigen nur durch die vorhandene geringe Druckschmerzhaftigkeit der Tumoren, ist ihnen sonst aber ähnlich. Ob die Psoriasis bei Bayets Pat. auch so schwer traktabel war, wie bei den unserigen, ist in der Arbeit nicht näher



angeführt. Wenn wir natürlich auch nicht den Zusammenhang zwischen Rheumatismus, Psoriasis und multiplen Lipomen beweisen können — denn dazu ist unser Beobachtungsmaterial zu klein und dazu ist auch vor allem die Ätiologie der Schuppenflechte, speziell die gichtische, zu wenig erwiesen und absolut nicht allgemein anerkannt — so ist das Bestehen der drei Krankheiten nebeneinander zum mindesten sehr auffällig. Wir veröffentlichen sie, um das Augenmerk der Beobachter von multiplen symmetrischen Lipomen auf die angeführten, sie gelegentlich begleitenden Krankheiten zu lenken und um vielleicht für manche Fälle das Dunkel ihrer Ätiologie zu klären. Außerdem dürfte die eine Beobachtung durch die Komplikation der Psoriasis mit Dermatitis exfoliat. universal. nach intramuskulären Fibrolysininjektionen interessieren. Die gleiche Behandlungsmethode hatte freilich in vielen anderen Fällen von Psoriasis, die wir versucht haben, nicht zu einer Dermatitis geführt. Es besteht sicher eine Idiosynkrasie gegenüber diesem Mittel bei gewissen Leuten. Während sonst aber meist nur einfache Dermatiden und purpuraähnliche Exantheme beobachtet sind, hat bei unserem Patienten die hinzugetretene Reizung der mit ausgedehnter Psoriasis behafteten Haut vielleicht zu dem schweren Krankheitsbild der universellen exfoliativen Dermatitis geführt. — In jedem Fall glauben wir eine Frage verneinen zu können, nämlich daß Lipomatose und allgemeine Fettsucht das gleiche Krankheitsbild sind. Denn bei dem einen unserer Patienten nahm wohl das Körpergewicht nach den Fibrolysininjektionen erheblich ab und wurden die Bauchdecken etwas schlaffer, aber die Fettgeschwülste blieben in ihrem Volumen vollständig unverändert.

Literatur.[1]

1. Ackermann Beiträge zur Kenntnis u. Beurteilung d. m. s. L. Inaug.-Diss. Jena. 1891. — 2. Aievoli. La genese del lipoma. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. XLVI. 1901. p. 297. — 3. Alsberg. Über Neurolipome, ein Beitrag zur Kenntnis der falschen Neurome. Inaug.-Diss. Berlin. 1893. Ref. Virchow-Hirsch. 1893. T. II. p. 348. — 4. Derselbe. Multiple Lipome der Niere. Ref. Lubarsch-Ostertag. 1895.

[1]) M. s. L. = multiple symmetrische Lipome.



Bd. II. p. 310. — 5. Antony. Demonstr. 18./III. 1892. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathologie. Bd. IV. 1893. p. 197. — 6. Askanazy. Zur Entstehung der m. L. Virchows Archiv. 1895. Bd. CLVIII. H. 3. p. 407ff. — 7. Balzer et Belloir. Lipomatos. symmetr. à localis. mult. cervix. thoraco-abdom. et dorso-lumb. Ref. Dermat. Wochenschr. 1912. Nr. 34. p. 1065. — 8. Balzer et Burnier. Un cas de lipomat. à prédominance abdom. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. Bd. XXII. 1911. p. 411. — 9. Baumgärtner. Zit. von Askanazy. — 10. Bayet. Fall von m. s. L. (bei Psoriasis). Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XXV. 1897. p. 648. — 11. Berenbruch. Ein Fall von m. Angiolipomen. Inaug.-Diss. Tübingen. 1890. — 12. Besnier. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1909. Bd. XLIX. p. 164. — 13. Blaschko. Eine seltene erbliche Lipombildung. Virchows Arch. 1891. Bd. CXXIV. p. 175. — 14. Bordoni. Lipom. dolor. simm. Ref. Archiv für Dermat. und Syph. Bd. LXIV. 1903. p. 135. — 15. Bouju. Des lipom. m. s. d'origine nerveuse. Thése de Paris. 1892. Zit. von Goebel. — 16. Brohl. Zur Ätiologie und Statistik der Lipome. Inaug.-Diss. Würzburg. 1886. — 17. Brandl. Demonstr. Wiener dermat. Gesellsch. Ref. Archiv f. Dermat. und Syph. Bd. XLV. 1898. p. 221. — 18. Bujk. Zur Kasuistik der Geschwülste. Langenb. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. XVII. 1874. p. 568. — 19. Buchterkirch und Bumke. M. s. L. Berl. klin. Wochenschr. 1887. p. 684. — 20. Bucquay et Rendu. Lipom. diff. m. et sym. Ref. Zentralbl. f. allg. Patholog. Bd. IV. 1893. p. 17. — 21. Du Castel. Lipomes symmétr. général. Ref. Schmidts Jahrb. Bd. CCLVI. 1897. p. 240. — 22. Cohnheim. Vorlesungen über allgemeine Pathologie. II. Aufl. Berlin. 1882. — 23. Collins, J. Über Adenolipome. Ref. Arch. f. Dermat. und Syph. Bd. XC. 1908. p. 279. — 23. Curschmann. Lipomat. perimuscular. circumscript. Vorst. in der Sitzung der med. Ges. Leipzig. 29./I. 1889. Ref. Schmidts Jahrbuch. Bd. CCXXI. p. 110/11. — 25. Curling. Zit. von Askanazy. — 26. Dartigolles. Lipom. diff. m. chez une jeune fille. Ref. Zentralbl. f. allgem. Pathol. Bd. IV. 1893. p. 17. — 27. Debove. Ref. Arch. f. Dermat. und Syph. 1906. Bd. LXXVIII. p. 436. — 28. Demidow. Fall von m. L. Ref. ebenda. Bd. LXIV. 1903. p. 135. — 29. Dertinger. Über tiefsitzende Lipome. Mitteil. aus d. chirurg. Klinik Tübingen. Bd. XXXVIII. 1903. — 30. Desnos et Potain. Lipom. diff. sym. d'origiue arthrit. Ref. in Lubarsch u. Ostertag. 1895. Bd. II. p. 310. — 31. Dieu. Über d. Pseudolipom. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. VI. 1887. p. 998/99. — 32. Duckworth. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. XXI. 1888. p. 104. — 33. Eckstein-Prag. M. s. L. Prager med. Wochenschrift. 1906. Nr. 14/15. — 34. Ehrmann-Wien. Demonstr. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1909. Bd. XLIX. p. 165. — 35. Ehrmann-Heidelberg. Über m. s. L. Beitr. z. klin. Chirurgie. Bd. IV_2. 1889. p. 341. — 36. Féré. Rev. de Chirurg. 1900. Ref. in Lubarsch u. Ostertag. X. Jahrgang. 1904/05. p. 675. — 37. Féré et Francillon. Ebenda 1901. Ref. ebenda. — 38. Frank. Demonstrat. in der ärztl. Gesellsch. Wien. 25./XI. 1898. — 39. Gaucher, Gougerot und Guggenheim. Ref. Monatsheft für prakt. Dermat. 1911. Bd. LIII. p. 394. — 40. Goebel. Über s. L. Zentralblatt f. allgem. Patholog. 1895. Bd. VI. p. 4ff. — 41. Grosch. Studien über das Lipom. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. XXVI. 1887. p. 307ff. — 42. Gurlt. Zit. von Askanazy. — 43. Haferkorn. Über m. L. Ref. Schmidts Jahrb. 1892. Bd. CCXXXV. p. 42. — 44. Hallopeau et Boudet. Ref. in Lubarsch u. Ostertag. XVI. Jahrg. Abt. I. 1912. Neoplasm. d. Haut. p. 613ff. — 45. Hallopeau et Jeanselme. Mult. Lip. d. Parotis. Annal. de Derm. et de Syphil. 1893. Nr. 8. Ref. Monatsheft f. prakt. Dermat. 1893. Bd. XVI. p. 370. — 46. Henningsen. Beitr. z. Statistik d. L.-Inaug.-Diss. Kiel. 1888. — 47. Herxheimer, K. und Schmidt, W. Neoplasmen der Haut. In Lubarsch u. Ostertag.



Ergebnisse der allgem. Pathol. XVI. Jahrgang. Abt. I. 1912. p. 613 ff. — 48. Hutchinson. Diffus lipoma. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. Bd. XXII. 1911. p. 738. — 49. Jeanselme et Buffnoir. Lipomat. m. s. Demonstr. 6./V. 1898. Ref. Arch. f. Dermat. und Syphilis. Bd. L. 1899. p. 418. — 50. Katzenellenbogen. Des Lipom. s. Ref. Virchow-Hirsch. 1896. Tl. II. p. 555. — 51. Khröv. Sind die L. arthrit. Ursprungs? Ref. Monatsh. f. pr. Derm. Bd. VII. 1888. p. 340. — 52. Klaußner. Subfasc. Lipom u. Schilddrüse. Münchn. med. Wochenschr. 1895. p. 348. — 53. Klebs. Handbuch d. pathol. Anatomie. Bd. II. Berlin. 1868—1880. — 54. Kleißel. Über m. s. L. Wiener med. Wochenschr. 1912. Nr. 52. p. 3378 ff. — 55. Koch, F. Joseph. Über L. Inaug.-Diss. Erlangen. 1893. Ref. Virchow-Hirsch. 1894. Tl. II. p. 296. — 56. Koch, Heinrich. Ein Fall v. diff. s. Fettgewebswucherung. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. LXXXIV. 1905. p. 239 ff. — 57. Köhler. Kasuist. Beitr. z. Ätiol. d. Lipomatose. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 16. — 58. Köttnitz, A. Über symmetr. Auftreten v. Lipomen. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. XXXVIII. 1894. p. 75 ff. — 59. Kren. Demonstr. Wiener dermat. Gesellsch. 10./II 1909. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. XLVIII. 1909. p. 473. — 60. Langer, Fritz. Zur Kasuistik d. m. s. L. Langenb. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. XLVI. 1893. p. 899. — 61. Lepersohn, H. Ein Beitrag zur Lehre v. L. m. s. Inaug.-Diss. Berlin. 1901. — 62. Longo. Dermat. chron. exfoliat. sec. nach Psoriasis. Ref. Arch. f. Dermat. und Syph. 1913. Bd. CXV. p. 789. — 63. Lubarsch. Geschwülste. In Lubarsch u. Ostertag. Ergebn. d. allg. Pathol. II. Abt. 1895. p. 310 ff. — 64. Lyomet und Bovier. S. L. Ref. Dermat. Wochenschr. 1912. Nr. 51 b. p. 1763. — 65. Mackenze. Demonstr. in d. Clinical Society of London. 1891. Lancet. Vol. I. p. 545. Zit. von Goebel. — 66. Madelung. Über den Fetthals. Langenb. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. XXXVII. 1888. p. 106 ff. — 67. Marimón-Barcelona. Fall v. sym. trophoneurot. Lipombildung im Anschl. an Rückenmarkverletzung. Ref. Berl. klin. Wochenschrift. 1913. Nr. 4. p. 175. — 68. Martin, M. Symm. Handrückenlipome bei Togonegern. Münchn. med. Wochenschr. 1906. p. 973. — 69. Mathieu. Lipomes s. d'origine névropath. Gaz. des hôpit. 1890. p. 721. Zit. von Goebel. — 70. Meißner. Symmetrie bei Geschwulstbildungen. Inaug.-Dissert. Würzburg. 1902. — 71. Mendel-Essen. Über Fibrolysin, seine Wirkung etc. Therap. d. Gegenw. 1911. Aprilheft. p. 155 ff. — 72. Meneau. La malad. de Derkum. Journ. de malad. cutan. et syph. 1909 T. 10. (Lit.) Ref. Lubarsch u. Ostertag. 1912. Bd. I. p. 614. — 73. Meyer. Über einen seltenen Fall von m. s. L. Inaug.-Dissert. Erlangen. 1893. — 74. Moscato. Fall von m. subcut. Lipomen. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XXIV. 1897. p. 54. — 75. Müller-Braunschweig. Fall von diff. Lipom. Langenb. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. XXXIX. 1889. p. 652. — 76. Oisté. Über den Madelungschen „Fetthals". Inaug.-Dissert. Marburg. 1897. — 77. Pagniez. Sym. Lip. m. thoraco-abdom. Lokalis. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1913. Bd. CXV. Heft 5. p. 595. — 78. Parkes-Weber. Lipodystrophia progr. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 25. p. 1217. — 79. Payr. Zur Lehre von d. m. s. L. Wiener klin. Wochenschr. 1895. Nr. 42 ff. — 80. Petrén. Ein Fall von m. s. heredit. L. Virchows Arch. Bd. CXLVII. 1897. p. 560. — 81. Plate. Ischiasähnl. Schmerz bei einem Fall v. Adipos. dolor. Med. Klinik. 1913. Nr. 36. p. 1449. — 82. Plettner. Beitr. z. Kenntn. d. tiefgelegenen (subfaszial.) Lipome. Inaug.-Dissert. Halle. 1889. — 83. Pöhlmann. Beitr. z. Frage d. Arzneiüberempfindlichkeit. Münchn. med. Wochenschr. 1914. Nr. 10. p. 543 ff. — 84. Porter. Demonstr. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. XLIX. 1899. p. 151. — 85. Preyß. Über die Operat. d. diffus. L. am Hals. Beitr. z. klin. Chirurgie. 1898. Bd. XXII. p. 469. — 86. Reines. Demonstr. Wiener Derm. Ges. Februar. 1907. Ref. Archiv für Dermat. und Syph.



Bd. LXXXVII. 1907. p. 447. — 87. Rendy. Ref. Zentralbl. f. allgem. Pathol. Bd. IV. 1893. p. 197. — 88. Robinson. Demonstr. in d. Hanterian Society. 1891. Zit. v. Goebel. — 89. Salomoni. Gesichtsneuralg. m. Auftr. v. sym. L. an d. ob. Extremit. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XXI. 1896. p. 660. — 90. Savill-London. Chloräthyl bei Lipomatose. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. XLV. 1907. p. 368. — 91. Schamberg, J. F. Die Frage d. parasit. Natur d. Psoriasis. Ref. ebenda. Bd. L. 1910. p. 63. — 92. Derselbe. Experiment. Studien über Psoriasis. Ref. Dermat. Wochenschr. 1914. Bd. LVIII. Nr. 6. p. 185. — 93. Schemenskss. Zur Kasuistik u. Ätiol. d. m. s. L. Münchn. med. Wochenschr. 1912. Nr. 27. p. 1496 ff. — 94. Schottmüller. Ein Fall von diffus. Lipombildung. Inaug.-Dissert. Greifswald. 1883. — 95. Schridde. Pathol. d. Geschwülste. In Lubarsch u. Ostertag. Ergebn. d. allgem. Pathol. X. Jahrg. 1904/05. p. 677. — 96. Schwarz, R. Zur Ätiol. d. Lipome. Inaug.-Diss. Würzburg. 1895. Zit. ebenda. — 97. Serenin. Über m. s. L. Zit. ebenda. p. 675. — 98. Sick. Demonstr. in d. Gesellsch. d. Ärzte v. Hamburg. 5./VI. 1894. Ref. Deutsche med. Wochenschr. — 99. Sinizin-Kiew. Demonstr. 22./IV. 1896. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XXV. 1897. p. 191. — 100. Siredey. Lipom. s. chez un rheumatism. La semaine méd. 1892. p. 262. Zit. v. Goebel. — 101. Spitzer-Wien. L. m. s. Wiener med. Wochenschr. 1906. Nr. 15. — 102. Sprengel. L. s. m. d. Sehnenscheiden. Zentralbl. f. Chirurg. 1888. Bd. XV. Heft 9. p. 153 ff. — 103. Steinheil. Über L. d. Hand u. Finger. Beitr. z. klin. Chirurg. 1891. Bd. VII. p. 605. — 104. Stoll. Beitr. z. Kasuistik der Lipome. Ebenda. 1892. Bd. VIII. p. 597. — 105. Strübing. Über „Adipos. dolor." (Dercum) u. Oedeme blanc et bleu (Charcot). Arch. f. Derm. u. Syph. 1902. Bd. LIX. p. 171 ff. — 106. Targowla. L. s. m. chez un paralyt. génér. Ref. La semaine med. 1891. p. 262. Zit. v. Goebel. — 107. Tausard et Raillet. Eryth. général. nach Fibrolysin Injekt. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. 1908. Bd. XLVI. p. 444. — 108. Thimm. Adipos. dolor. u. schmerzh. s. L. Ebenda. 1903. Bd. XXXVI. p. 281. — 109. Tichow. Drei Fälle v. m. s. L. Ref. Virchow-Hirsch. 1896. Tl. II. p. 555. — 110. Tillmanns. Lehrb. d. allg. Chirurg. 3. Auflage. 1893. p. 633. — 111. Ullmann. Demonstr. Wiener derm. Ges. 3./V. 11. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1911. Bd. CIX. p. 225. — 112. Unna. Histopathol. der Haut. p. 948 ff. — 113. Vedeler. Protozoen bei Lipom. Zentralbl. f. Bakt. Parasit. etc. 1896. Nr. 9. — 114. Virchow. Krankhafte Geschwülste. Bd. II. p. 379. (Erlangen 1854.) — 115. Derselbe. Demonstr. in d. Berl. med. Ges. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 27. — 116. Vossius. S. L. an den Augenwinkeln. Münchn. med. Wochenschr. 1913. Nr. 27. p. 1513. — 117. Wedel. Über d. Lokalis. d. subkut. L. u. Atherome. Inaug.-Diss. Greifswald. 1890. — 118. Weiß. A. Tabes dorsal. u. Adipos. dolor. Ref. Schmidts Jahrb. 1906. Bd. CCLXXXIX. p. 24. — 119. Weiß. Adipos. dolor. (Malad. de Derkum). Zentralblatt f. d. Grenzg. d. Med. u. Chirurg. Bd. VII. 1904. Heft 1—5. — 120. Wolzendorf. M. L. nach Typhus. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. 1877. Bd. VIII. p. 369 ff. — 121. Zieler. Ist die Idiosynkrasie gegen Arzneistoffe als echte Anaphylaxie aufzufassen? Münch. med. Woch. 1912. Nr. 8. p. 401 ff.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXIV—XXVI.

Taf. XXIV. Fall I. Lipomatose der Oberarme, des Nackens, der Schultern, des Gesäßes. Psoriasis der Rückengegend.

Taf. XXV. Fall II. Oberarme besonders befallen.

Taf. XXVI. Fall II. Oberarme und Gesäß befallen. Starke Psoriasis der Rückengegend.

Eingelaufen am 18. April 1914.





Buschke: Symmetrische Lipomatosis.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien



Buschke: Symmetrische Lipomatosis.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



Buschke: Symmetrische Lipomatosis.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Aus dem Georg-Speyerhaus in Frankfurt a. M.
(Direktor: Exz. Wirkl. Geh.-Rat Prof. Dr. Paul Ehrlich.)

Zur Topographie des Salvarsans und Neosalvarsans.

Von Dr. **A. Stühmer,**
z. Z. Assistent an der königl. Universitätsklinik zu Breslau.

Über das Schicksal der Salvarsanverbindungen im Körper sind in letzter Zeit mannigfache Arbeiten veröffentlicht worden. Es liegt ja auf der Hand, daß bei einem Mittel, welches einesteils so große Hoffnungen, anderenteils aber auch bei vielen so große Befürchtungen geweckt hat, wie das Salvarsan, die Frage besonders interessiert, wo das in den Körper eingeführte Medikament bleibt, wie es sich im Blute, in den Organen verhält, in welcher Weise es sich verteilt und wie lange es im Körper verweilt. In der Hauptsache nun erstreckten sich die Versuche, welche zur Klärung aller dieser Fragen bisher unternommen wurden, auf das Studium der Ausscheidungsverhältnisse. Die Bestimmung des in den Ausscheidungen vorhandenen Arsens diente hier meist als Anhaltspunkt.

Es würde zu weit führen, hier auf alle diese Ergebnisse näher einzugehen. Es sei nur kurz zusammenfassend gesagt, daß man anfänglich annahm, das Arsen verlasse den Körper nach der intravenösen Einspritzung sehr schnell wieder. Allmählich aber brach sich die Erkenntnis Bahn, daß die Ausscheidung doch wesentlich langsamer von statten geht, so daß auch nach intravenöser Einverleibung unter Umständen noch nach 1—3 Monaten Spuren Arsen nachweisbar sind. Es erschien deshalb wichtig, sich einen genaueren Einblick in die topographischen Verhältnisse der Salvarsanverteilung im Körper zu verschaffen.

Auf Veranlassung von Exzellenz Ehrlich habe ich eingehende Untersuchungen über diesen Standpunkt angestellt. Und zwar benutzte ich die von Ehrlich und Bertheim angegebene Reaktion der Salvarsanverbindungen mit dem Paradimethylamidobenzaldehyd.

Ich stellte das Reagens so her, daß ich eine kleine Menge Paradimethylamidobenzaldehyd in einigen Tropfen reiner Salzsäure löste, dazu gesättigte wässerige Sublimatlösung in reichlichem Überschuß gab und den bei kräftigem Schütteln alsbald auftretenden flockigen Niederschlag mit einigen Tropfen reiner Salzsäure wiederum zur Lösung brachte. Mit dieser Lösung geben die Salvarsanverbindungen einen gelben bis orangefarbigen Niederschlag, der in der überschüssigen gesättigten Sublimatlösung unlöslich ist. Es ist notwendig, die Lösung stets frisch herzustellen, da ältere Lösungen nur schwache oder gar keine Reaktion mehr ergeben. Die stärksten Reaktionen erhielt ich, wenn ich die Sublimatlösung leicht erwärmte, bevor ich sie der salzsauren Lösung des Paradimethylamidobenzaldehyds zusetzte und dann das noch warme Reagens verwendete (s. u. bei Untersuchung des Blutserums).

Das Reagens erwies sich als ausgezeichnet brauchbar. Über ähnliche Versuche, das Salvarsan in den Organen und Körpersäften nachzuweisen, berichtet Ullmann (Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 23, p. 929). Er erhielt jedoch mit der von Justus (Dermatol. Zeitschr. 1905, Bd. XII, Heft 5) angegebenen Methode, bei der das Arsen als As-Trisulfit nachgewiesen wird, keine Resultate. Ferner verwendete er auch das Ehrlich-Bertheimsche Reagens. Er fand es aber ebenfalls nicht in dem gewünschten Maße brauchbar. Im Blutserum konnte er das Salvarsan 1 Stunde nach der Injektion nachweisen, ebenso auf der Schleimhaut des Nierenbeckens. Zum Nachweis in den Organen erschien es ihm ungeeignet.

Wir verfuhren bei unseren Untersuchungen folgendermaßen: Zur Untersuchung gelangte Salvarsan in saurer und alkalischer Lösung und Neosalvarsan. Die Tiere (Kaninchen) erhielten in verschiedener Konzentration von diesen Präparaten Mengen eingespritzt, welche wenig unter der Maximaldosis lagen. Bei Altsalvarsan wurde in der Regel 0·075 pr. *kg*, bei Neosalvarsan 0,2 gegeben. Bei saurem Altsalvarsan konnte wegen der höheren Toxizität die Dosis von 0·03 pr. *kg* nicht überschritten werden. Wo es uns auf vergleichende Untersuchungen zwischen Altsalvarsan und Neosalvarsan ankam, wurden die Neo-Dosen auf das darin enthaltene Altsalvarsan



umgerechnet und so den Tieren genau gleiche Mengen Salvarsan in beiden Formen einverleibt. Als Applikationsart wählten wir lediglich die intravenöse, da bei subkutaner und intramuskulärer Injektion zu viele örtlich bedingte unberechenbare Faktoren mitspielen (Resorption, lokale Reaktion, Nekrosen). Die Tiere wurden verschieden lange Zeit nach der Injektion getötet durch Entbluten, um die Reaktion in den Organen nicht durch den Blutgehalt zu stören bzw. um nicht durch positive Reaktion des Blutes in der Beurteilung der Organe irregeführt zu werden. Das Blutserum wurde in jedem Falle gleich frisch untersucht, die Organe mit dem Kohlensäuremikrotom geschnitten und die Schnitte sofort in die Lösung übertragen. Die Verfärbung der Organschnitte war in den meisten Fällen schon makroskopisch mit hinreichender Deutlichkeit zu erkennen, zuweilen wurde die Lupe oder das Mikroskop bei schwächster Vergrößerung zu Hilfe genommen. Feinere Einzelheiten allerdings, etwa Verteilung der Niederschläge in einzelnen Gewebsabschnitten, Zellgruppen etc. konnten in der Regel nicht erkannt werden, da die Gewebe in der stark sauren und konzentrierten Sublimatlösung zu stark durch Koagulation verändert wurden. Hier liegen demnach die Grenzen der Verwendbarkeit des Reagens. Es lassen sich wohl die Verhältnisse grobmakroskopisch zur Darstellung bringen, auch wohl zuweilen gröbere Gewebsabschnitte differenzieren, aber zum mikroskopischen Nachweis ist das Reagens leider nicht geeignet. Schleimhäute werden durch einfaches Aufträufeln der Flüssigkeit untersucht, ebenso die Dura der Schädelbasis und des Rückenmarkkanals. Die Beurteilung des Grades der Verfärbung erfordert einige Übung, kann aber dann mit hinreichender Sicherheit ausgeführt werden. Die verschiedenen Grade wurden in den Protokollen durch eine entsprechende Zahl von Zeichen eingetragen.

A. Blutserum.

Um hier die Frage zu entscheiden, wie lange mit der Reaktion noch Salvarsan im Serum nachgewiesen werden kann, wurde zunächst so verfahren, daß dem gleichen Tiere in verschiedenen Zeiträumen nach der Injektion je etwa 12 *ccm* Blut

entnommen wurde, dessen Serum dann untersucht wurde. Es stellte sich jedoch heraus, daß dieses Verfahren eine Fehlerquelle hatte in den immerhin recht beträchtlichen wiederholten Blutentnahmen. Durch jenen regelmäßig bis zu fünfmal wiederholten Aderlaß wurde die Ausscheidung des Präparates entschieden beschleunigt. Und zwar wird da nicht so sehr die Entfernung des jedesmal in dem entnommenen Blute enthaltenen Salvarsans eine Rolle spielen, als vielmehr die Anregung des gesamten Stoffwechsels, der Blutbildung etc. überhaupt. Wir änderten deshalb die Versuchsanordnung so, daß wir soviel Kaninchen spritzten, wie Blutentnahmen beabsichtigt waren. Die Zeit der Injektion wurde so für jedes Tier für die gemeinsame Blutentnahme berechnet, was weiter bei den unten beschriebenen Heil- und In vitro-Versuchen mit dem Salvarsanserum den Vorteil hatte, daß hier genau gleich alte Sera zur Verwendung kommen konnten.

Die einzelnen Blutproben wurden defibriniert, das Serum abzentrifugiert und in Mengen von $^1/_2$ *ccm* mit etwa 3 *ccm* Reagens zusammengebracht und kräftig geschüttelt. Es tritt dabei eine Fällung auf, die aber die Beurteilung der Farbreaktion in keiner Weise stört. Natürlich müssen die Sera frei von Blutkörperchen und möglichst auch von gelöstem Blutfarbstoff sein, da sonst die auftretende schokoladenbraune Farbe irreführen kann. Normales Serum gab uns niemals eine Gelbfärbung. Im Laufe der Untersuchungen stellte es sich nun heraus, daß die Reaktion im Blutserum, wie oben bereits kurz erwähnt, durch Verwendung von frischem, noch warmem Reagens erheblich empfindlicher wird. In der Tafel I (siehe nebenstehende Tabelle) habe ich die Resultate meiner Untersuchungen zusammengestellt.

Was zunächst die saure Salvarsanlösung angeht, so war die Reaktion nur unmittelbar nach der Injektion von erheblicher Stärke. Sie nahm dann in den ersten Stunden schneller ab, als bei den anderen Präparaten. Ich glaube nicht, daß dieses Verhalten ausschließlich eine Folge der wesentlich kleineren Dosis ist, sondern daß hier doch die Ausfällung des Mittels in der alkalischen Blutflüssigkeit eine erhebliche Rolle spielt. Die schwache Reaktion hielt sich im Verlauf der ersten



Tafel I.

Blutserum.

Post inj.	15 Minuten	1 Stunde	3 Stunden	5 Stunden	7 Stunden	24 Stunden	48 Std.	3 Tage	5 Tage	7 Tage	10 Tage	
Salv. sauer 0·03 p. *kg*	++++	+ +	+ +	+ Sp. +		+ Sp. —	— —					K.
	++++	++ ++	+ +	+ Sp. +		+ Sp. + Sp. + Sp.	— — —	—				W.
Salv. alkal. 0·075 p. *kg*	++++	+++	++	+	+ Sp. +	+ Sp. —	— — — — —		— —	—	—	K.
	+++++	+++++	+++++	+++++ ++++ +++	++++ +++	++ ++++ ++++ +++	— + + ++ + Sp.	+ + Sp.	+ Sp. +	+ Sp.	—	W.
Neos. 0·11 p. *kg*	++++	++++	+	+ Sp. + Sp.	+	— — —	— — —					K.
	+++++	+++++	++++	+++ ++++ ++	+++	+ Sp. + — + Sp.	— — —	— —				W.
Normalserum	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	K. W.

24 Stunden nahezu auf der gleichen Höhe, trotzdem doch eine so geringe Gesamtmenge (0·03 pr. *kg*) eingespritzt wurde. Die Erklärung dafür liegt wohl darin, daß sich durch Ausfällung in der Lunge ein reichliches Salvarsandepot mit relativ sehr großer Oberfläche bildet, von dem dann in der Folgezeit dauernd kleine Mengen in das Blut aufgenommen werden. Auf diese Verhältnisse wird unten bei Besprechung der Organe (Lunge) noch näher einzugehen sein. Nach 24 Stunden waren in den meisten Fällen noch geringe Spuren nachweisbar, dann allerdings erlosch die Reaktion vollkommen.

Die alkalische Salvarsanlösung bleibt ungleich länger in erheblicherem Grade im Serum nachweisbar. Erst nach 5—7 Stunden beginnt sie allmählich auf geringe Spuren herabzugehen, vorausgesetzt, daß man, wie auch ich anfangs, zwar frisch bereitete aber kalte Lösung verwendet. Diese Ergebnisse stimmen überein mit den von Gonder schon früher mitgeteilten Resultaten (Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. XV, Heft 2/3). Er fand nach $4^1/_2$ bis 5 Stunden ein Erlöschen der Reaktion.

Überraschend waren daher die mit ganz frischem noch warmem Reagens gewonnenen Resultate (s. o.). Wie die Tafel zeigt, kann man damit noch geraume Zeit später, 24 bis 48 Stunden, ja mehrere Tage nach der Injektion unter Umständen noch eine Gelbfärbung bekommen.

Das Neosalvarsanserum verhielt sich im allgemeinen genau wie das Salvarsanserum (alkal.), nur erlosch die Reaktion hier nach 24 Stunden meist völlig, nachdem sie auch vorher bereits schneller abgenommen hatte als bei jenem.

Jene Differenz zwischen dem Ausfall der Reaktion mit kaltem und warmem Reagens war nun weiter der Gegenstand eingehender Untersuchungen. Es war auffällig, daß nach einer kurzen Zeit des annähernd gleichen Ausfalles der beiden Reaktionen sich bereits nach etwa 3 Stunden eine Differenz dahin geltend machte, daß die Reaktion K. (kaltes Reagens) allmählich zurücktrat, die Reaktion W. (frisches, noch warmes Reagens) jedoch noch lange Zeit in fast unverminderte Stärke fortbestand, um manchmal erst nach Ablauf von Tagen gänzlich zu verschwinden. Mit normalem Kaninchenserum konnte ich



trotz vielfacher Versuche eine solche Reaktion niemals erzielen. Von den Differenzen zwischen den verschiedenen Versuchsreihen sehe ich dabei ab, die ja sicher in individuellen Verschiedenheiten der benutzten Tiere ihren Grund haben. Es kann aber nicht unerwähnt bleiben, daß die Reaktion mit R. W. zuweilen schwankend war, sodaß sie manchmal ausblieb bei der wiederholten Untersuchung eines Serums, das vorher ganz deutlich positiv reagiert hatte. Ich hatte zuweilen den Eindruck, daß die Reaktionsfähigkeit der Sera mit dem Alter des Serums nach der Entnahme zunehme. Angesetzte Parallelversuche brachten bisher noch keine eindeutige Klärung dieser Frage. Es liegt auf der Hand, daß es von größter Wichtigkeit war festzustellen, ob diese Gelbfärbung mit Reagens W. tatsächlich von Salvarsan herrührte. Man könnte sich ja auch vorstellen, daß vielleicht irgend ein Spaltprodukt des eingeführten Präparates in dem Serum enthalten sei, ein Gedanke, für den gerade das schwankende der Reaktion zu sprechen schien. Man wird sich hier erinnern müssen, daß nach Ehrlich das Paradimethylamidobenzaldehyd kein eingentliches Reagens auf Salvarsan ist, sondern, daß die in diesem enthaltene Amidogruppe die Reaktion gibt.

Nach Ehrlichs Ansicht ist es nicht wahrscheinlich, daß die Amidogruppe vom Benzolkern losgelöst wird. Dagegen kann man sich sehr leicht vorstellen, daß an die Amidogruppe synthetisch andere Reste verankert werden. So reagieren z. B. Harnstoffderivate nicht mehr mit dem Paradimethylamidobenzaldehyd. Ehrlich meint nun, daß man unter Annahme einer solchen synthetischen Verstopfung der Amidogruppe des Salvarsans sich die Wirkung des warmen Reagens so erklären kann, daß diese locker zu denkende Verbindung gespalten und die Amidogruppe wieder frei wird.

Um nun festzustellen, ob jene durch Verstopfung der Amidogruppe chemisch veränderten Salvarsanreste gleichwohl noch therapeutisch wirksam sind, habe ich mit dem Salvarsanserum Versuche angestellt, welche sich auf früher von Gonder (l. c.) veröffentlichte stützen. Gonder konnte zeigen, daß das Serum von Ratten, denen er Salvarsan intravenös injizierte, in vitro eine Spironemenaufschwemmung derart beeinflußte, daß

die Spironemen zwar ihre Beweglichkeit nicht einbüßten, daß aber mit der Aufschwemmung eine Infektion bei Mäusen nicht mehr hervorgerufen werden konnte. Auch an Hühnern erzielte er gleiche Resultate und stellte fest, daß mit dem Erlöschen der Ehrlich-Bertheimschen Reaktion auch diese Wirkung auf die Spironemen aufhörte, also mit $4^1/_4$ bis fünfstündigem Serum die Infektionen glatt angingen. Auch Swift und Ellis veröffentlichten kürzlich (Journal of Experiment. Medz., Vol. XVIII, Nr. 4, 1913) ähnliche Versuche an Spirochaeta duttoni. Sie konnten mit 1, 2 ja bis 11stündigem Serum Beeinflussung von Spirochaeten feststellen.

Meine Versuchsanordnung war folgende:

Je 4 Kaninchen wurden vor der Blutentnahme mit Salvarsan sauer 0·03 pr. *kg*, Salvarsan alkal. 0·075 pr. *kg* und Neosalvarsan 0·11 pr. *kg* gespritzt und zwar so, daß 1, 5, 24 und 48stündiges Serum gewonnen wurde. Von jedem Serum wurden je zwei infizierte Mäuse gespritzt, eine mit 0·75, die andere mit 1·25 *ccm*. Vor der Injektion war bei allen verwendeten Mäusen die Infektion schwach positiv. Gleichzeitig wurde von den Seren die Ehrlich-Bertheimsche Reaktion angesetzt. Als Kontrolle diente das Serum eines unbehandelten gesunden Kaninchens (siehe nebenstehende Tabelle II).

Aus der Tafel ist deutlich ersichtlich, daß die Heilwirkung im allgemeinen der Ehrlich-Bertheimschen Reaktion und zwar mit Reagens W. parallel geht. Fünfstündiges Salv. sauer-Serum heilte nur in der größeren Menge. Nach 24 Stunden hörte hier wie beim Neosalvarsan der Heileffekt auf. Salvarsan alkal.-Serum heilte jedoch auch in geringerer Menge die Infektion glatt. Die Flüchtigkeit der Neosalvarsanwirkung, eine Folge der leichteren Löslichkeit des Präparates, kam hier also deutlich zur Anschauung.

Länger noch als durch den Heilversuch konnten durch Einwirkung des Serums in vitro auf die Trypanosomenaufschwemmung spezifisch parasitozide Substanzen nachgewiesen werden.

0·5 Salvarsanserum wurde in vitro bei Zimmertemperatur 30 Minuten mit 1 *ccm* einer Trypanosomenaufschwemmung (Mäuseblut) zusammengebracht, welche 5—10 Trypanosomen



Tafel II.

Serum-Heilversuch bei Trypanosoma brucei.

Einwirkung im Tierkörper Stunden	Salvarsan sauer 0·03 pr. *kg*								Salvarsan alkal. 0·075 pr. *kg*							
	1		5		24		48		1		5		24		48	
Reaktion nach Ehrlich-Bertheim	orangerot ++++		gelb ++		Sp. gelblich + Sp.		grauweiß —		orangerot +++++		zitronengelb +++		zitronengelb +++		grauweiß —	
Serum subkutan	0·75	1·25	0·75	1·25	0·75	1·25	0·75	1·25	0,75	1·25	0·75	1·25	0·75	1·25	0·75	1·25
Vor der Injektion	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w
1. Tag	+ sw	—	+	—	+++	++	+++	+++	—	—	+	+ sw	+ w	+ w	+++	+++
2. „	—	—	+++	—	tot	+++	tot	tot	—	—	—	—	—	—	tot	tot
3. „	—	—	tot	—	.	tot	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
4. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
5. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
6. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
7. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
8. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
9. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
10. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
11. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
12. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
13. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
14. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
15. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.
16. „	—	—	.	—	.	.	.	.	—	—	—	—	—	—	.	.

Tafel II. (Fortsetzung.)

Serum-Heilversuch bei Trypanosoma brucei.

Einwirkung im Tierkörper in Stunden	Neosalvarsan 0·075 pr. *kg*								Normalserum				Unbehandelt	
	1		5		24		48		—		—			
Reaktion nach Ehrlich-Bertheim	orangerot +++++		zitronengelb +++		Sp. gelblich + Sp.		grauweiß —		weiß —		weiß —			
Serum subkutan	0·75	1·25	0·75	1·25	0·75	1·25	0·75	1·25	0·75	1·25	0·75	1·25	—	—
Vor der Injektion	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w	+ w
1. Tag	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2. "	—	—	—	—	tot	tot	tot	tot	tot	tot	tot	tot	tot	tot
3. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
4. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
5. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
6. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
8. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
9. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
10. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
12. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
13. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
14. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
16. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

im Gesichtsfeld zeigte. Von dem Gemisch wurde 0·5 *ccm* Mäusen subkutan gespritzt. Die Trypanosomen waren kurz vor der Einspritzung in allen Röhrchen lebhaft beweglich (siehe Tabelle III).

Bei Salvarsan sauer erlosch die Schutzwirkung bei 24 Stunden. Die Infektion ging hier an, wenn auch verzögert (3 Tage später als bei den Kontrollen). Neosalvarsanserum schützte die Mäuse noch nach 24 Stunden sicher, nach 48 und 72 Stunden fehlte die Schutzwirkung. Am besten waren die Resultate bei Salvarsan alkalisch. Hier wurde bei 48 keine, bei 72stündigem Serum erst am 10. Tage eine Infektion erzielt.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit dem Ausfall der Ehrlich-Bertheimschen Reaktion zeigt, daß im Heilversuch Sera keine Wirkung mehr hatten, die immerhin noch schwach positive Reaktion zeigten, so Salv. sauer 24 Std. und Neosalv. 24 Std. Als empfindlicher erweist sich hier der In vitro-Versuch, bei dem der geringsten Spur positiver Reaktion auch ein sichtbarer Effekt auf die Trypanosomen entsprach. Man kann also sagen, daß in der Tat die Ehrlich-Bertheimsche Reaktion, mit frischem, noch warmem Reagens angestellt, ein außerordentlich feiner Indikator ist für die Anwesenheit parasitozider Substanzen im Blutserum.

Ich beschränke mich hier auf die Wiedergabe der Resultate lediglich am Tier. Über Versuche mit Menschenserum, wie sie ebenfalls von Swift und Ellis bereits mitgeteilt wurden, werde ich an anderer Stelle berichten.

B. Organe.

Über die Verteilung der einzelnen Salvarsanpräparate in den Organen ist alles wesentliche aus den Zusammenstellungen ersichtlich. Es wurden wiederum den Tieren entsprechende Mengen der drei Salvarsanmodifikationen eingespritzt, z. T. in wechselnder Konzentration. Die Entblutung geschah zu den verschiedensten Zeiten nach der Injektion, von wenigen Minuten angefangen bis zu 24 Stunden und darüber (siehe Tab. IV).

Bei der sauren Salvarsanlösung spielte zunächst einmal die Konzentration eine sehr erhebliche Rolle. Es konnten den Tieren nennenswerte Mengen des Präparates über-



Tafel III.

Einwirkung des Salvarsanserums auf Trypanosomen 30 Min. in vitro.

Einwirkung im Tierkörper in Stunden	Salvarsan sauer 0·05 pr. *kg*						Salvarsan alkal. 0·075 pr. *kg*					
	1	3	5	24	48	72	1	3	5	24	48	72
Reaktion nach Ehrlich-Bertheim	gelb ++	gelblich +	schw. gelblich +	grau —?	grau-weiß —	grau-weiß —	orangerot +++++	orange-gelb ++++	zitron.-gelb +++	gelb ++	Sp. gelblich + Sp.	Sp. gelblich + Sp.?
Trypanosomen nach 30′ Einwirkung	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft
1. Tag	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2. "	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—
3. "	—	—	—	—	++	++	—	—	—	—	—	—
4. "	—	—	—	—	+++	+++	—	—	—	—	—	—
5. "	—	—	—	+	tot	tot	—	—	—	—	—	—
6. "	—	—	—	+++	.	.	—	—	—	—	—	—
7. "	—	—	—	tot	.	.	—	—	—	—	—	—
8. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	—
9. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	—
10. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	+
11. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	++
12. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	+++
13. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	tot
14. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	.
15. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	.
16. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	.
17. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	.
18. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	.
19. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	.
20. "	—	—	—	.	.	.	—	—	—	—	—	.

Tafel III. (Fortsetzung.)

Einwirkung des Salvarsanserums auf Trypanosomen 30 Min. in vitro.

Einwirkung im Tierkörper in Stunden	Neosalvarsan 0·075 pr. *kg*						Normalserum		Unbehandelt	
	1	3	5	24	48	72	—	—		
Reaktion nach Ehrlich-Bertheim	orange-rot +++++	gelb ++	gelblich +	Sp. gelblich + Sp.	grau —	grau-weiß —	grau-weiß —	grau-weiß —		
Trypanosomen nach 30′ Einwirkung	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft	lebhaft		
1. Tag	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2. "	—	—	—	—	—	—	++	++	+	++
3. "	—	—	—	—	+	—	+++	+++	+++	+++
4. "	—	—	—	—	++	+	tot	tot	tot	tot
5. "	—	—	—	—	+++	++	.	.	.	.
6. "	—	—	—	—	tot	+++	.	.	.	.
7. "	—	—	—	—	.	tot	.	.	.	.
8. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.
9. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.
10. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.
11. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.
12. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.
13. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.
14. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.
15. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.
16. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.
17. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.
18. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.
19. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.
20. "	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.

Tafel IV.

Salvarsan sauer.

Entblutet post injectionem	2 Minuten	1 Minute	8 Std.	24 St.	8 Std.	8 Std.	24 Std.	48 Std.
Dosis	wenig	0·015	0·015	0·015	0·015	0·03	0·03	0·03 5mal in Stdg. Abständen
Lösung	1/25	1/50	1/50	1/50	1/100	1/400	1/400	1/400
Blutserum	+++	++++	—	+ Sp.	—	+	+ Sp.	—
Herz	—	—	—	—	+ Sp.	+ Sp.	+ Sp.	+ Sp.
Milz	—	—	++	+	+	++++	+++	++
Lunge	+++++!	+++++!	++++	++	++++	+++	+++	+
Muskel	—	—	—	—	—	—	—	—
Leber	—	—	+	—	+	++++	+++	+
Niere	—	—	—	—	—	+	+	—
Nebenniere	.	.	—	—	—	—	—	—
Dünndarm	.	.	—	—	—	—	+	—
Dickdarm	.	.	—	—	—	—	—	—
Pankreas	.	.	—	—	—	—	—	—
Hardersche Drüse	.	.	.	—	—	—	—	—
Gehirn	.	.	—	—	—	—	—	—
Rückenmark	.	.	—	—	—	—	—	—
Meningen	.	.	—	—	—	—	—	—
Sehnerv	.	.	—	—	—	—	—	—
Kammerwasser	.	.	—	—	—	—	—	—
Glaskörper	.	.	—	—	—	—	—	—

haupt erst in einer Konzentration von 1 : 50 ab beigebracht werden. Und auch hier mußte das Tempo der Einspritzung sehr verlangsamt werden, um nicht das Tier bereits mit geringsten Mengen akut zu töten. Der Tot trat bei jenen hochkonzentriert gespritzten Tieren ein durch Ausfällung des sauren Salvarsans in der alkalischen Blutflüssigkeit. Die ausgefällten Flocken werden offenbar in den Lungenkapillaren wie auf einem Filter zurückgehalten und verstopfen so schließlich diese feinsten Gefäße vollständig; es kommt zum Verschluß des größten Teils der Kapillaren, Thrombose derselben und zur Aufhebung des Lungenkreislaufs. In solchen Lungen konnte die Anhäufung des Salvarsans in den Gefäßluminis mit dem Reagens sehr schön zur Anschauung gebracht werden. Aus dem grauen Gewebe hoben sich die leuchtend orangegefärbten Gefäßquerschnitte prachtvoll ab. Mikroskopisch ließ sich ebenfalls die starke Erweiterung der verstopften Gefäße erkennen. Aus der Betrachtung der übrigen Organe dieser Tiere, welche jenseits dieses Lungenfilters sich befinden, geht hervor, daß das injizierte Salvarsan fast vollständig von dem zuerst betroffenen Organ zurückgehalten wird. Verlangsamt man das Tempo der Injektion erheblich oder setzte man die Konzentration der Lösung herab, so wurde zwar der tödliche Ausgang vermieden, die Lungen blieben aber gleichwohl bei der sauren Lösung stets das bevorzugte Organ. Erst bei einer Konzentration von 1 : 400 näherten sich die Verteilungsverhältnisse denen, welche wir bei alkalischer Salvarsanlösung beobachteten, d. h. Leber und Milz nahmen wesentlich an der Speicherung des Salvarsans teil.

Von den übrigen Organen zeigten nur die Nieren gelegentlich eine Spur Gelbfärbung, sonst erschienen alle Organe frei. Man muß also annehmen, daß jedenfalls erheblichere Mengen hier nicht abgelagert werden. Allerdings ist bei Vergleichen mit den Resultaten zu berücksichtigen, daß der höheren Toxizität wegen von dem sauren Lösung nur erheblich kleinere Mengen gespritzt werden konnten. (Siehe Tabelle V).

Die alkalische Salvarsanlösung zeigte wesentlich andere Eigenschaften. Hier war die Verteilung eine viel gleichmäßigere. Jene Bevorzugung des Lungenfilters ließ sich

Tafel V.

Salvarsan, alkalisch.

Entblutet post injectionem	1 Minute	15 Min.	15 Min.	45 Min.	45 Min.	45 Min.	5 Std.	24 Std.
Dosis	wenig	0·1	0·1	0·075	0·075 0·075	0·075 0·075 0·075	0·075	0·075
Lösung	1/25	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100
Blutserum	+++++!	++++	++++	+++	+++	++	+ Sp.	—
Herz		++	+++	++	++	++	+ Sp.	—
Milz	—	++++	++++	+++	+++	+++++!	++	—
Lunge	+++++!	++++	++++	+++	++	++++	++	+ Sp.
Muskel		—	—	—	—	—	—	—
Leber		+++	++	+++	++++	+++++	++	+ Sp.
Niere		++	++	++	++	++	+	—
Nebenniere		—	+	+	+	++	—	—
Dünndarm		+	+ Sp.	+	+	+	++	+
Dickdarm		+ Sp.	+	+	—	+	+	+
Pankreas		—	—	—	—	—	—	—
Hardersche Drüse		—	—	—	—	—	—	—
Gehirn		—	—	—	—	—	—	—
Rückenmark		—	—	—	—	—	—	—
Meningen		—	—	—	—	—	—	—
Sehnerv		—	—	—	—	—	—	—
Kammerwasser		—	—	—	—	—	—	—
Glaskörper		—	—	—	—	—	—	—

hier nicht konstatieren. Nur ganz konzentrierte Lösungen brachten ähnliche Verhältnisse wie das Salvarsan in saurer Form. Bei einigermaßen erheblicher Verdünnung nahmen stets Lunge, Leber und Milz zu fast gleichen Teilen an der Speicherung teil. Erheblichere Reaktionen ergaben ferner noch die Nieren, Herz und Darm. In den Drüsen (Hardersche Augendrüse, Speicheldrüsen, Pankreas etc.) konnte ich eine Verfärbung nicht finden. Ebenso blieben das gesamte Nervensystem, Gehirn, Rückenmark und ihre Hüllen vollständig frei. Bemerkenswert ist auch, daß die Muskulatur niemals eine Spur Gelbfärbung zeigte (siehe Tabelle VI).

Das Neosalvarsan verhielt sich im ganzen dem alkalischen Salvarsan sehr ähnlich. Die Verteilung war noch etwas gleichmäßiger. Die Nieren zeigten gelegentlich ähnliche Verfärbungen wie Leber und Milz. Auch der Darm reagierte im ganzen stärker als beim Altsalvarsan. Von drüsigen Organen konnten im Gegensatz zum Salvarsan im Pankreas und Harderscher Drüse Verfärbungen nachgewiesen werden. Das leicht lösliche Neosalvarsan scheint also mehr als die anderen Präparate im ganzen Körper wirken zu können.

Die auffälligste Abweichung aber von dem Bilde beim alkalischen Salvarsan ergab die Untersuchung des Nervensystems. Zwar waren Gehirn und Rückenmark wie bei den anderen Präparaten stets absolut frei. Aber die Hüllen des Gehirns und Rückenmarks zeigten bei neosalvarsanbehandelten Tieren eine deutliche Gelbfärbung, die mit der Dosis sich steigerte und durch mehrfache Injektionen systematisch in die Höhe getrieben werden konnte. So war diese Verfärbung am auffälligsten bei einem Tier, welches dreimal in 3tägigem Abständen je 0·11 Neosalvarsan erhalten hatte. Das mit der entsprechenden Menge Altsalvarsan (3 mal 0·075) behandelte Tier zeigte keine Spur von Verfärbung der Meningen. Das Neosalvarsan scheint demnach in ungleich höherem Maße seinen Weg zu den Hüllen des Zentralnervensystems zu finden als das Altsalvarsan.

Ein Wort noch über das Ergebnis der wiederholten Injektionen überhaupt (s. Taf. V u. VI). Es war auffallend, daß bei den wiederholt gespritzten Tieren die Reaktion in den Organen, hauptsächlich Leber und Milz, mit der Zahl der Injektionen zunahm,



Tafel VI.

Neosalvarsan.

Entblutet post inj.	15 Min.	15 Min.	1 Stunde	1 Stunde	1 Stunde	24 Stunden	5 Tage
Dosis	0·15	0·15	0·11	0.11 0·11	0·11 0·11 0·11	0·2	0·15 0·15 0·15 0·15 0·15
Lösung	1/50	ca. 1 : 1	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50
Blutserum	++++	++++	++++	++++	++++	+ Sp.	—
Herz	+++	+++	++	+++	+++	—	—
Milz	+++	+++	++	+++	++++	+ Sp.	—
Lunge	++	++	+++	++++	+++	—	—
Muskel	—	—	—	—	—	—	—
Leber	+++	++	+++	+++	++++	+ Sp.	+ Sp.
Niere	++++	++	++	+++	++	—	—
Nebenniere	+	++	+	+	++	—	—
Dünndarm	+++	++++	+	+	++	—	—
Dickdarm	+	+	+	+	++	—	—
Pankreas	++	++	—	+	+	—	—
Hardersche Drüse	+	+++	—	+	+	—	—
Gehirn	—	—	—	—	—	—	—
Rückenmark	—	—	—	—	—	—	—
Meningen	+++	+++	++	+++	++++	+ Sp.	+ Sp. ?
Sehnerv	—	—	—	—	—	—	—
Kammerwasser	—	—	—	—	—	—	—
Glaskörper	—	—	—	—	—	—	—

obwohl der zeitliche Zwischenraum (3 Tage) bei einmaliger Einspritzung hinreichte, den letzten Rest einer positiven Reaktion in den Organen zum Verschwinden zu bringen. Man muß also wohl annehmen, daß jene Steigerung des Reaktionsausfalls der Ausdruck ist für eine mit der Zahl der Injektionen zunehmenden Aufnahmefähigkeit der Organe für das Präparat. Eine gewisse Organotropie wird dadurch wahrscheinlich gemacht, so daß auch die intravenöse Therapie in gewissem Sinne als eine Depotbehandlung gelten muß.

C) Einzelne Organe.

An dem vorstehend zusammengestellten Material wurden nun noch im einzelnen einige Versuche gemacht, um verschiedene Fragen der Ausscheidung des Salvarsans mit Hilfe des Paradimethylamidobenzaldehyds zu prüfen. Wenn auch die Ergebnisse zum Teil negativ waren, so scheint mir manches doch einer kurzen Mitteilung wert zu sein.

So wurden Versuche angestellt, das Salvarsan im Gehirn und seinen Hüllen nach künstlicher Reizung nachzuweisen. Tinel und Leroide (Soz. d. Biolog. LXXIV. 1913. Nr. 18) veröffentlichten ähnliche Versuche, bei denen sie nach vorhergehender Injektion von Natrium nucleinicum Spuren Salvarsan im Liquor nachwiesen. Wir setzten einen Reiz durch einen quer durch das Zerebrum gezogenen Seidenfaden, konnten aber niemals in der Umgebung des Fadens eine Gelbfärbung erzielen. Für die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis war das Reagens nicht geeignet, da es sich hier wohl um zu geringe Mengen handelt, selbst wenn unter pathologischen Verhältnissen etwas übergeht. Mehrere Untersuchungen an menschlichem Liquor 12 und 24 Stunden nach der Injektion von Neosalvarsan gaben kein positives Resultat.

Die Ausscheidung durch die Nieren hat naturgemäß stets das Interesse der Kliniker stark in Anspruch genommen. Es lag nahe zu versuchen, das Salvarsan als solches mit dem Paradimethylamidobenzaldehyd im Urin nachzuweisen. Leider erwies sich das Reagens als unbrauchhbar. Eine deutliche Farbreaktion konnte nicht erzielt werden, weder bei Kaninchen noch bei Menschenurinen. Eine schwache Rotfärbung,



welche gelegentlich auftrat, ist nicht charakteristisch für Salvarsanurin, da sie auch in normalen Harnen vorkommt (Urobilin). Auch Kochen des Urins mit Salzsäure oder Ausschüttelung z. B. mit Amylalkohol ergaben keine Resultate. Wie oben ersichtlich, zeigten die Nieren bei den einzelnen Präparaten in verschiedenem Grade eine Gelbfärbung. Am stärksten war diese beim Neosalvarsan, wo besonders die Markstrahlenkegel zuweilen intensiv dunkelgelb gefärbt waren. Wie ferner bereits Ullmann (l. c.) mitteilte, kann diese Gelbfärbung auch auf der Schleimhaut des Nierenbeckens erhalten werden. Man muß demnach wohl annehmen, daß das Salvarsan jedenfalls als solches die Nieren passiert. Dies wird auch wahrscheinlich gemacht durch die letzten Untersuchungen von Fränkel-Heiden und Navassart (Zeitschr. f. experimentelle Pathologie und Therapie. XIII. 3. Heft). Sie benutzten nach dem Vorgehen von Abelin die Diazoreaktion zum Fällen desselben und wiesen in dem dabei auftretenden roten Farbstoff As in reichlicher Menge nach.

Salomon und Brown konnten ferner zeigen, daß mit Salvarsanurin, d. h. Urin nach Salvarsaninjektion, Trypanosomeninfektionen bei Mäusen geheilt werden können. (Compt. rend. Soz. Biol. 1912. Bd. LXXIII. H. 29).

Neben der Nierenausscheidung hat in letzter Zeit die Ausscheidung durch den Darmkanal erhöhtes Interesse gewonnen, Fränkel und Navassart stellten fest, daß hier sogar erheblich größere Mengen As den Körper verlassen, als mit dem Urin. Wir versuchten dem Salvarsan auch hier mit unserem Reagens nachzugehen. Die Schleimhaut der einzelnen Abschnitte des Magendarmkanals wurden durch Aufträufeln untersucht. Während das alkalische Salvarsan hier nur geringe Reaktionen zeigte, waren die Verfärbungen bei den Neosalvarsantieren wesentlich deutlicher. Am meisten reagierten hier mit einiger Regelmäßigkeit Magen und Dünndarm, während Dickdarm und Mundschleimhaut nur schwache oder gar keine Reaktion zeigten. Naturgemäß waren diese Untersuchungen nicht immer eindeutig, da ja die wechselnde Farbe des Darminhaltes hier des öfteren störend wirkte. Immerhin geht aus den Untersuchungen doch hervor, daß besonders beim Neosalvarsan, aber

doch auch bei den anderen Präparaten, nicht unbeträchtliche Mengen nahezu unveränderten Salvarsans in den Magen und den Dünndarm ausgeschieden werden. Im Kot konnte ein einwandfreier Nachweis nicht geführt werden. Auch im wäßrigen Filtrat wirkte hier die Farbe des Kotes zu störend. In der Galle konnten niemals Verfärbungen erzielt werden, die auf die Anwesenheit von Salvarsan schließen ließen. Hier wirkte die natürliche Farbe nicht so störend wie man zunächst annehmen möchte. Kontrolluntersuchung mit künstlich beigemengtem Salvarsan ergaben auch bei kleinsten Mengen einen deutlichen Farbumschlag ins Gelbe, so daß ich die Ausscheidung jedenfalls erheblicher Salvarsanmengen direkt in die Galle für unwahrscheinlich halte.

Zusammenfassend kann man aus den oben mitgeteilten Versuchsergebnissen folgendes ableiten:

Von allen drei untersuchten Präparaten ist die Verteilung im gesamten Körper beim Neosalvarsan am gleichmäßigsten. Nur wenig steht ihm in dieser Beziehung nach das alkalische Altsalvarsan, während das saure Salvarsan eine besondere Vorliebe für die Lungen zeigt, durch die es in gefälltem Zustand wie auf einem Filter zurückgehalten wird. In konzentriertem Zustand (1 : 25) geschieht dies auch mit dem alkalischen Salvarsan. Neosalvarsan verteilt sich auch in höchster Konzentration (1 : 1) ganz gleichmäßig.

Schon kurze Zeit nach der Einspritzung werden alle Präparate zum größten Teil von den Organen gespeichert. Lunge, Leber und Milz haben hieran den größten Anteil zu fast gleichen Teilen. Hier wird also ein Depot mit großer Oberfläche gebildet, aus welchem nun der Blutstrom in der Folgezeit dauernd kleinere Mengen auslaugt. Diese im Blute enthaltenen Mengen kommen zur klinischen Wirkung. Beim sauren und alkalischen Salvarsan hält diese Wirkung am längsten an, unter Umständen bis zu 3 Tagen. Beim Neosalvarsan ist das Depot in der Hauptsache bereits nach 24 Stunden erschöpft.

Das Salvarsan wird zu gutem Teile wahrscheinlich unverändert durch die Nieren, ganz besonders aber durch den Darm ausgeschieden. Die Mengen im Darm sind so erheblich, daß bei Störungen der Darmfunktion wohl an Bildung stark toxischer



(Oxydations-)Produkte gedacht werden muß, die eventuell, resorbiert, schädliche Wirkungen entfalten können.

Durch mehrfach wiederholte Injektionen wird die Aufnahme fähigkeit der speichernden Organe offenbar erhöht, ihre depotbildende Eigenschaft also gesteigert.

Das Nervensystem bleibt bei allen Präparaten selbst ganz frei, nur das Neosalvarsan zeigt für die Hüllen des Zentralnervensystems eine gewisse Vorliebe. Es wird also besonders da gute Dienste leisten, wo die Beeinflussung eines meningealen oder zerebralen Herdes beabsichtigt ist, denn es ist anzunehmen, daß aus den Meningen dann auch Spuren in den Liquor übergehen, was beim Altsalvarsan nicht in dem Maße wahrscheinlich ist.

Eingelaufen am 21. April 1914.

Aus der dermatologischen Universitätsklinik zu Bern.
(Direktor: Prof. Jadassohn.)

Über die Plasmazellen bei Epitheliomen der Haut.

Von Dr. **Prytek,**
ehemal. Assistenten der Klinik.

Den Anlaß zu den hier zu berichtenden Untersuchungen gaben Hedingers und Rothes Fälle von syringoadenomatösen Tumoren der Kopfhaut. In Hedingers Fall war neben einem auf der Basis eines Schweißdrüsenadenoms entwickelten Epitheliom eine so starke und anscheinend selbständige Entwicklung von Plasmazellen vorhanden, daß der Verfasser eine Kombination mit einem „Plasmozytom" diagnostizierte. In dem von Rothe beschriebenen ulzerierten aber nicht epitheliomatös degenerierten Tumor waren ebenfalls außergewöhnlich reichliche Plasmazellen vorhanden. Bei der Durchsicht der einschlägigen Literatur fand Rothe, daß augenscheinlich bei den (bisher nur in geringer Zahl publizierten) analogen Hauttumoren die Plasmazellen besonders zahlreich vertreten waren. Es lag also nahe, einmal eine größere Zahl von Hautepitheliomen auf ihren Gehalt an Plasmazellen zu untersuchen und festzustellen, ob irgendwelche konstante Beziehungen zwischen diesen und der Struktur, der Wachstumsenergie, der ulzerierten oder nicht ulzerierten Beschaffenheit der Oberfläche etc. bestehen. Eine solche Untersuchung schien um so berechtigter, als auf der einen Seite die Veränderungen im Bindegewebe der Karzinome in ihrer Entstehung und Wichtigkeit bekanntlich sehr strittig, auf der anderen Seite die Genese und Bedeutung der Plasmazellen noch immer nicht genügend aufgeklärt sind.

In bezug auf den ersteren Punkt genügt es wohl, einerseits auf den Standpunkt Ribberts hinzuweisen, der als Grundlage jeder Karzinomentwicklung die zellige Umwandlung des Bindegewebes ansieht und das Wachstum der Krebse in erster Linie auf Veränderungen in diesem zurückführt. Auf der andern Seite betont Borst, daß die zur Narbenbildung



und Retraktion führende Bindegewebsproliferation manchmal das Wachstum des Krebsparenchyms einschränken kann; dagegen könne oft die Entwicklung von Granulationsgewebe den Krebszellen das Wachstum erleichtern. Es handelt sich nach Borst bei den Bindegewebsveränderungen um reaktive und entzündliche Prozesse: hyperämische Zustände, kleinzellige Infiltration, Durchsetzung mit ein- und mehrkernigen Leukozyten, Schwellung und Vermehrung der fixen Zellen, besonders deutlich an der Wachstumsgrenze, wo den vordringenden Krebszellen häufig eine Schicht kleinzelliger Infiltration des Bindegewebes vorausgeht. Kommt es zu einer starken Reizung des Bindegewebes, so treten bedeutendere proliferative Prozesse auf, welche zunächst zu einer Massenzunahme des vorhandenen alten Bindegewebslagers führen; durch fortgesetzte Teilung und Vermehrung der fixen Zellen und im Verein mit Gefäßneubildung entstehe ein an leukozytären Wanderzellen, großen und kleinen fibroblastischen Zellen reiches Granulationsgewebe.

Über die Beteiligung der Plasmazellen an der die Epitheliomherde umgebenden Infiltrationsmassen findet sich eine Anzahl von Angaben in der Literatur. Doch ist augenscheinlich die Kenntnis davon wenig ins allgemeine Bewußtsein gedrungen. So ist z. B. in Aschoffs Lehrbuch, aber auch bei Ribbert und Borst von Plasmazellen in der Karzinom-Infiltration kaum etwas bemerkt. Und doch ist die Literatur darüber keineswegs neuen Datums. So hat Jadassohn schon 1891 auf die Plasmazellen im „Leukozytenwall", der sich dem wuchernden Karzionm entgegenstellt, hingewiesen. Am ausführlichsten hat sich Unna in seiner „Histopathologie" mit der Frage beschäftigt. Er fand, daß von 28 Fällen von Epitheliomen der Haut 14 mal die Hauptmasse des Infiltrates aus Plasmazellen bestand. Dieselben lagen in ziemlich gleicher Verteilung, einzeln und in kleinen Herden, oft in schalenartiger Schicht; der Form nach waren es meist ausgewachsene, aber nicht besonders große, Plasmazellen u. zw. nach außen zu große, nach der Epithelneubildung zu kleine. Wo eine Vermehrung der Mastzellen nachzuweisen war, waren die Plasmazellen in geringerer Anzahl.[1]) Die von Unna unterschiedenen Formen

[1]) In meinen Präparaten habe ich Mastzellen in sehr verschiedener

der Epitheliome verhalten sich bezüglich ihres Gehaltes an Plasmazellen folgendermaßen: reichlich Plasmazellen enthalten die grob retikulären und groß alveolären Formen, ebenso das Karzinom Jakob; bei der geringeren zelligen Infiltration der papillären sowie der einfach walzigen und klein alveolären Formen ist die Plasmazellenbildung geringer. Bei der azinösen Form entspricht die bedeutende Vermehrung der Mastzellen der Verminderung der Plasmazellen. Nur bei der styloiden Form fehlen die letzteren fast ganz.

Joannowicz hat ebenfalls eine detaillierte Schilderung der Plasmazellen in karzinomatösen Geweben gegeben und betont, daß diese Beschreibung, die sich ursprünglich auf ein flaches Hautkankroid des Gesichtes bezog, auf Epitheliome aller Lokalitäten zutrifft, gleichgültig, ob diese von den Drüsen oder vom Oberflächenepithel ausgehen. Joannowicz sagt: „Bei primären Karzinomen sind die vordringenden Epithelzüge umgeben von einer bedeutenden zelligen Infiltration des Gewebes, welche vorwiegend aus Plasmazellen besteht. Diese Anhäufung zelliger Elemente um die Epithelzapfen ist nach den Lokalitäten und, wie es scheint, auch nach der Raschheit des Wachstums des Karzinoms verschieden. So fanden wir eine ganz auffallende Rundzellenansammlung in einem Fall eines flachen Hautkankroides des Gesichtes, und diese Beboachtung würde sich mit der Unnas decken, daß je langsamer ein Karzinom wächst, desto stärker die dasselbe umgebende Infiltration ist. Dieselbe erstreckt sich zwichen die Zapfen und Nester hinein und umgibt das vordringende Epithel in Form eines breiten geschlossenen Walles, welcher sich allmählich in die Kutis verliert. Das zwischen den Gefäßen liegende Gewebe besitzt fast keine Grundsubstanz und besteht außer aus Spindelzellen zum größten Teil aus . . . . Plasmazellen. Außer diesen Zellen finden sich auch Leukozyten, meist einkernig und mit schmalem, ungefärbtem Protoplasmasaum, In der nächsten Nähe der Karzinom-Zapfen und Nester kommen zu diesen Zellformen auch noch polynukleäre Leukozyten und frei im Gewebe liegende Zelltrümmer hinzu. Mastzellen sind in allen Schichten der

Menge und Lokalisation gefunden. Irgend eine Regel hat sich mir dabei nicht ergeben.





Zellansammlung anzutreffen . . . . begleiten gleich den Plasmazellen die Gefäße der Kutis auf weite Strecken hin . . . . Die peripheren Rundzellenhäufungen bei Karzinom anderer Lokalitäten bestehen immer aus den erwähnten Elementen, nur ist ihre Zahl verschieden. Metastasen zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine ganz geringe, den neoplastischen Knoten umschließende Zellanhäufung besitzen, ja es kann diese mitunter fehlen.“

Nach diesem Autor ist „allgemein anerkannt“, daß die Plasmazellen einen integrierenden Teil des peripheren Rundzellenwalles um Karzinome der verschiedenen Arten und Lokalitäten bilden, und es wird das damit erklärt, daß die epithelialen, häufig geradezu drüsigen Zellen der Karzinome als solche Substanzen produzieren, die infolge der atypischen Wucherungen im Gewebe retiniert werden, reizend wirken und die Bildung von Plasmazellen anregen.

Sormani berichtet über einen Fall von Zylinderkrebs des Magens, bei dem sich sowohl im Stroma wie in der skirrhösen Umgebung sehr zahlreiche, in Reihen angeordnete Plasmazellen zeigten.

Eine ganz kurze Angabe über das Vorkommen der Plasmazellen bei Epitheliomen ist auch bei Darier in der Pratique dermatologique zu finden: „Il faut signaler la présence presque constante souvent remarquable des plasmazellen d'Unna; elles se disposent en trainées ou en amas dans les travées du stroma et habituellement en un véritable rempart formant bordure autour et au-dessous de la tumeur.“

Aus diesen Angaben resultiert, daß außer bei Unna genauere Feststellungen über die oben erwähnten Fragen der Beziehung von Struktur etc. der Hautkrebe zum Plasmazellengehalt nicht vorhanden sind. Unnas Einteilung der Epitheliome ist, so weit ich sehe, sonst nicht befolgt worden. Vor allem war es wichtig zu konstatieren, ob Unnas von Joannowitz akzeptierte Annahme an einem weiteren Material bestätigt werden kann, daß die Schnelligkeit des Wachstums mit dem Plasmazellengehalt in einem umgekehrten Verhältnis steht.

Ich habe 38 Krebse der Haut und der angrenzenden Schleim-



haut untersucht, von denen die meisten aus der dermatologischen Klinik, einige aus der Privatpraxis des Herrn Professor Jadassohn, einige aus anderen Kliniken stammten. Metastasen habe ich nicht in den Bereich meiner Arbeit gezogen. Von den 38 Krebsen sind die bei weitem meisten (29) solche der Gesichtshaut (Auge, Wange, Stirn, Nase, Ohr), ferner 4 Lippen-, 2 Zungen-, 1 Mamma-Haut-, 1 Penis, 1 Vulvakrebs. Unter den zuerst genannten befinden sich 3, die auf dem Boden eines Lupus entstanden waren. Es ist gewiß nicht immer möglich, die Diagnose der Hautkrebse ohne weiteres mit Bestimmtheit auf einen der jetzt meistenteils unterschiedenen Typen: Basal- oder Spinalzellenepitheliom zu stellen, weil es ja anerkanntermaßen auch Kombinationen gibt. Unter meinen Fällen aber konnte ich ohne weiteres unterscheiden: 21 Basalzellen- und 17 Spinalzellenepitheliome. Wenn wir zunächst mein gesammtes Material nach dem Gehalt an Plasmazellen einteilen, so ergibt sich eine erste Gruppe von 10 Fällen, je 5 Spinal- und 5 Basalzellenepitheliome, in denen von Plasmazellen nichts oder nur ganz wenig zu sehen war, so daß man von vornherein nicht an einen prinzipiellen Unterschied im Plasmazellengehalt dieser beiden Gattungen denken kann. Es scheint also, daß die größere Malignität der Spinalzellenkrebse nicht in eine Beziehung zum Fehlen von Plasmazellen gebracht werden kann und umgekehrt. Nach den verschiedenen Lokalisationen verteilen sich diese plasmazellenarmen bzw. plasmazellenlosen Krebse folgendermaßen: je ein Basalzellenkrebs des Ohres, des Gesichtes, der Nase, zwei des Augenlides, je ein Spinalzellenepitheliom der Nase, des Ohres, des Penis und zwei der Lippen.

Wenn wir als Maßstab für das Wachstum die Zahl der Mitosen ansehen, so läßt sich für beide Krebsarten sagen, daß die Mitosen meist in mäßig großer Zahl anzutreffen waren, auch wo Plasmazellen fehlten.

Von Umwandlungsprodukten der Epitheliomzellen finden wir nichts in 2 Basal- und einem Spinalzellenepitheliom (Penis), während die anderen hyaline oder Hornmassen in mehr oder minder großer Menge enthielten. Wie bei der Mehrzahl überhaupt aller Hautepitheliome so fand sich auch in dieser Gruppe



eine überwiegende Anzahl von Krebsen, deren Oberfiäche erodiert bzw. ulzeriert war.

In der zweiten Gruppe sind diejenigen Epitheliome zusammengefaßt, welche einen geringen bis sehr mäßigen Gehalt an Plasmazellen aufwiesen. Es sind dies im ganzen 6, von denen 5 Basal- und einer ein Spinalzellenkrebs sind. Drei von den erstgenannten waren am Ohr, einer an der Nase und der fünfte, sowie das einzige Spinalzellenepitheliom war an der Gesichtshaut lokalisiert. Die Zahl der Mitosen war im allgemeinen etwa wie in der ersten Gruppe mäßig groß, sehr reichlich aber in einem Basalzellenepitheliom. Dieses letztere zeigte keine Degenerationserscheinungen, während die anderen 2 Mal Verhornung und einmal zentrale hyaline Degeneration aufwiesen. Bei fast allen war die Oberfläche ulzeriert oder erodiert.

Es bleibt noch die größte Gruppe, in der Plasmazellen in großer Menge aufgefunden wurden. Es sind das 11 Basalzellen- und 11 Spinalzellkrebse. Die Basalzellenepitheliome verteilen sich folgendermaßen:

6 Gesichtshaut, 2 Augenlider, 2 Ohren, 1 Vulva.

Die Spinalzellenkrebse: 4 Ohr, 3 Lippe, je 1 Zunge, Nase, Auge.

Bei einem kann der Sitz nicht angegeben werden. Was die Zahl der Mitosen betrifft, so war dieselbe großen Schwankungen unterworfen. Sie waren bisweilen zahlreich, fehlten aber auch in einigen Präparaten fast gänzlich (Präparationsmethode?). Ulzeration oder Erosion der Oberfläche war bei allen zu finden. In 6 Basalzellen- sowie in 3 Spinalzellenepitheliomen waren keine Degenerationsvorgänge vorhanden, die übrigen wiesen Bilder von Verhornung, resp. hyaliner etc. Degeneration auf.

Über die Verteilung der Plasmazellen läßt sich folgendes sagen: Sie finden sich oft am zahlreichsten in den Infiltraten an der Wachstumsgrenze der Epitheliome, wo sie, in dichten Haufen gelagert, in der Regel den Hauptbestandteil ausmachen. Nur in den Präparaten, in denen das Infiltrat mit vielen Eiterkörperchen durchsetzt ist, sind sie etwas weniger häufig. Meist bilden sie eine breitere oder schmälere Zone um die vordringenden Epithelzapfen. Nach der Seite des Gesunden

hin pflegt häufig mit der Abnahme der reaktiv entzündlichen Vorgänge eine Abnahme der Menge der Plasmazellen einherzugehen. Mitunter kann man auch sehen, daß die Ansammlungen der Plasmazellen weit in die Umgebung reichen, und daß sie noch dicht unter dem normalen Epithel in kleineren oder größeren Haufen zusammenliegen. An dieser Stelle muß einer Form gedacht werden, die sich nur einmal gefunden hat: Es handelte sich um ein Basalzellen-Epitheliom des Gesichtes, bei dem die ziemlich großen Zellen in Form feiner, sehr reichlich anastomosierender Stränge weit in die Tiefe gingen. Das Zwischengewebe war im ganzen ziemlich zellfrei, doch fanden sich vereinzelte Plasmazellen an einzelnen Stellen. Nach der Seite des Gesunden setzte es sich mit einem massenhaften Plasmom ab, das sich wie eine Neubildung sehr weit unter dem Epithel und in die Tiefe hinzog. Die Epitheliomwucherung zusammen mit dem Plasmom erinnert an die oben erwähnten Fälle von Hedinger und Rothe.

Eine besonders auffallende Anordnung der Plasmazellen um die Gefäße wurde vereinzelt angetroffen. Oft schien eine regelmäßige Gruppierung der Plasmazellen nicht nachweisbar.

Innerhalb des Krebsstromas wurden Plasmazellen sowohl in meist kleineren Haufen als auch vereinzelt gefunden. Ihre Menge schien mit dem größeren oder geringeren Zellreichtum des Bindegewebes zu korrespondieren. Sehr auffallend ist, daß bei demselben Krebs die Epitheliomansammlungen zu einem Teil von Plasmazellen reichlich umsäumt, zum anderen Teil ganz nackt sind. Schon Unna hat es als „geradezu selten“ bezeichnet, „wenn jeder einzelne Epithelknoten von einem Zellinfiltrat der Kutis mantelartig eingeschlossen ist“.

Es liegt dabei gewiß nahe, die von der Ulzeration abhängigen akzidentellen Reize anzuschuldigen. Doch sind auch solche Epitheliomherde von Plasmazellen reichlich umgeben, welche der Ulzeration sehr fern liegen und ihr nahe gelegene können frei von ihr sein. Die Körperregion scheint weder das Vorkommen noch die Anordnung der Plasmazellen zu beeinflussen.

Die von Joannowitz aufgestellte Behauptung, Plasmazellen seien ein integrierender Bestandteil aller Karzinome,



kann ich demnach nicht bestätigen. Sie können, wie erwähnt, in typischen Exemplaren beider Hauptgruppen fehlen oder außerordentlich spärlich sein.

Es bleibt noch übrig, unsere Befunde mit denen Unnas zu vergleichen. Im allgemeinen scheint in unserem Material die Zahl der plasmazellenreichen Fälle noch größer zu sein, als bei Unna, der unter 28 speziell darauf untersuchten Fällen 14 Mal „sehr bedeutende Ansammlungen" von solchen fand. Wie in der Einleitung erwähnt, konstatierte Unna keine oder sehr wenig Plasmazellen in den styloiden Formen. Es sind dies Stachelzellen-Epitheliome von walzenförmigem Typus, bei denen sich ein Erlöschen der Wachstumsenergie an den Enden der walzenförmigen Epithelkörper bemerkbar macht und eine skirrhöse Entartung der Kutis die Epithelneubildung hemmt. Unter meinen Präparaten waren mit dieser Schilderung vergleichbare Bilder nicht vorhanden. Sie werden ja auch von Unna als selten bezeichnet. Wo ich Plasmazellen vermißte, war die architektonische Struktur des Krebses meist der der retikulären, z. T. auch der walzigen Form Unnas entsprechend. Es wäre noch zu erwähnen, daß die 3 Lupuskarzinome keineswegs besonders reichlich Plasmazellen enthielten, wie man es bei deren reichlichem Vorhandensein in vielen Lupusfällen hätte erwarten können. Zwei von ihnen hatten in ihrem zellreichen Infiltrat eine große Anzahl von Plasmazellen, die jedoch kaum reichlicher waren als sonst. In dem dritten war der Gehalt an Plasmazellen eher geringer als in der Regel. An dem einen plasmazellenreichen Lupuskarzinom fiel noch eine Eigentümlichkeit auf: Es war ein tiefer Tumor, der an der Oberfläche stellenweise ulzeriert war. Das karzinomatöse Gewebe wurde gebildet von scharf abgesetzten Strängen von Epithelien, die noch am meisten den Basalzellen glichen, es fanden sich darin sehr reichlich Mitosen. Der Tumor setzte sich mit einer kolossalen Infiltrationsmasse ab, die viel lymphozytäre Elemente, ziemlich zahlreiche Plasmazellenhaufen und viele große Zellen enthielt, welche den bekannten Sternbergschen Formen bei der Lymphogranulomatosis sehr ähnlich waren.

Man kann also im allgemeinen das Verhalten der Plasmazellen mit Unna als „launenhaft" bezeichnen; denn bestimmte



Regeln für ihr reichliches oder spärliches Vorhandensein wie auch für ihr Fehlen können ebensowenig nach den im Verlauf der Arbeit dargelegten Gesichtspunkten aufgestellt werden, wie ihre Verteilung und Anordnung von für uns erkennbaren Prinzipien abhängig zu sein scheinen. Rothe hat in Anlehnung an die von Joannowitz ausgesprochene, oben bereits zitierte Ansicht, daran gedacht, daß bei den Schweißdrüsenadenomen etc. retinierter und eventuell chemisch veränderter Schweiß einen Reiz für die Anhäufung der Plasmazellen abgeben könnte. Wenn man entsprechend der Ansicht von Ricker und Schwalb die Hautepitheliome in weit größerem Umfang, als es bisher meist geschehen ist, auf die Hautdrüsen zurückführen wollte, so könnte jener Gedanke an Wahrscheinlichkeit gewinnen. Aber er dürfte meines Erachtens schon darum nicht veralllgemeinert werden, weil auch vom Deckepithel ausgehende Epitheliome, wie nach unserer Ansicht die Pagets Disease, reichlich Plasmazellen enthalten. Man müßte dann also nur ganz allgemein supponieren, daß unbekannte, morphologisch sich für unsere Methoden nicht manifestierende Sekretionen der Epithelzellen den verschiedenen Gehalt an Plasmazellen bedingen. Jedenfals ist ein Schluß auf die Anhäufung der Plasmazellen bei der Mehrzahl der Hautepitheliome aus der eventuell drüsigen Provenienz einer Anzahl von ihnen nicht zu ziehen. Man wird, wenn man dieser Frage nachgehen will, vor allem suchen müssen, ein größeres Material von nicht ulzerierten Präparaten zusammenzubringen; denn es ist kaum zweifelhaft, daß die Geschwürsbildung die Plasmazellenanhäufung in einer sehr variablen Weise beeinflussen und damit die Beziehungen zum eigentlichen neoplasmatischen Prozeß verdecken kann.

Einer besonderen Beachtung bedürfen noch diejenigen Fälle, in welchen auch abseits von dem Tumor massenhafte und an sich neubildungsähnliche Ansammlungen von Plasmazellen vorhanden sind, wie ich das in Übereinstimmung mit Hedinger und Rothe in einzelnen Fällen gefunden habe. Aber wie Rothe, so muß auch ich erklären, daß eine prinzipielle Abgrenzung der mehr oder weniger reichlichen Plasmazellenanhäufung von einem Plasmozytom in Hedingers Sinne mir auf Grund meines Materials nicht möglich erscheint.



In neuester Zeit hat man auch bei den Tierkarzinomen die Plasmazellen besonders berücksichtigt. Da Fano war auf Grund seiner Untersuchungen an Mäusetumoren zu der Überzeugung gekommen, daß neben den Lymphozyten besonders die Plasmazellen mit den Immunisierungsvorgängen in Beziehung zu bringen sind und hat dabei wesentlich auch auf die weit von dem Tumor sich ausbreitenden als den „morphologischen Ausdruck eines organischen Verteidigungsprozesses" hingewiesen. Es wäre gewiß verlockend, diese Anschauung mit der oben wiedergegebenen von Unna und Joannowitz zu analogisieren. Aber Goldmann hat bei seinen Studien an Tiertumoren Plasmazellen und Lymphozyten da gefunden, wo Degenerationszustände in Entwicklung begriffen sind, aber auch bei progredienten Tumoren an Stellen, wo Rückbildungsvorgänge bestehen. Er meint, daß sie einen konstanten Bestandteil des kleinzelligen Infiltrationswalles in jeder Entwicklungsstufe und Lokalisation darstellen können, und ist auf Grund dessen und anderer Beobachtungen an Plasmazellen der Ansicht, daß ihre Anhäufungen bei in Rückbildung oder Heilung begriffenen Tumoren nicht ausreichen, um von ihnen „den zellulären Ursprung der Immunitätsreaktion abzuleiten".

Ich muß also auf jeden allgemein-pathologischen Schluß verzichten und mich mit der Feststellung begnügen, daß **bei Hautkarzinomen der verschiedensten Art, wenn sie ulzeriert, aber auch wenn sie das nicht sind, Plasmazellen außerordentlich häufig und oft in sehr großen — selbst tumorartigen — Ansammlungen vorkommen, ohne daß man bisher bestimmte Regeln aufstellen könnte über ihre Beziehungen zu bestimmten Formen der Epitheliome oder zu ihrer Wachstums- resp. Rückbildungstendenz.**

Literatur.

Hedinger. Frankfurter Zeitschr. für Path. Bd. VII. — Rothe. Archiv für Dermatologie u. Syphilis Bd. CXIII. — Ribbert. Lehre von den Geschwülsten etc. — Borst. Geschwülste. — Jadassohn. Verhandl. d. Deutsch. Dermatol. Gesellschaft, Leipzig 1891. — Unna. Histopathologie. — Joannowitz. Zeitschrift f. Heilkunde 1899. 81. Versammlung d. Deutschen Naturforscher und Ärzte. Salzburg. — Sormani. Virchows Archiv. Bd. CVXXXIV. — Darier. Les Epithéliomes. Prat. dermatol. — Ricker & Schwalb. Die Geschwülste d. Hautdrüsen. Berlin 1914. — Da Fano. Zeitschrift f. Immunitätsforschung Orig. Bd. V. 1910. — Goldmann. Bruns Beiträge. Bd. XII. 1911.

Eingelaufen am 4. Mai 1914.



Aus der dermatologischen Universitätsklinik zu Bern.
(Direktor: Prof. Jadassohn.)

Über einen Fall von Ulcus perforans mit Neurinom am Nervus tibialis.

Von Dr. **Inga Saeves** (aus Kristiania).

Daß die Ätiologie des Mal perforant eine komplexe ist, wird allseitig anerkannt. Speziell über die Bedeutung von peripheren Nervenläsionen für seine Entstehung sind wir noch wenig im Klaren. So habe ich nach der ausführlichen Arbeit von Dr. C. Adrian „Das Mal perforant" (Zentralblatt für die Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie, 1904, Bd. VII) in der mir zugänglichen Literatur keinen Fall von Mal perforant mit peripheren Nervenveränderungen finden können, außer einer in der Wiener dermatologischen Gesellsch. demonstrierten (Archiv für Dermatologie und Syphilis 1910) Peroneuslähmung nach Fraktur in der Kindheit.

Adrian selbst schreibt (p. 6) „Der Zusammenhang zwischen spinalen Affektionen und Mal perforant steht wohl z. Z. außer allem Zweifel. Nicht so sicher begründet ist die ätiologische Bedeutung peripherer Neuritiden nicht traumatischer Natur . . . . Gerade hier gilt es in der Zukunft Klarheit zu schaffen, denn mit der ausschließlichen ätiologischen Bedeutung einer peripheren Neuritis für das Mal perforant würde für fast alle Fälle dieses Leidens eine einheitliche ätiologische Auffassung gewonnen sein.

Nach dem bisher vorliegenden Untersuchungsmaterial darf man es für mehr als wahrscheinlich halten, daß sich in allen Fällen von Mal perforant in den zuführenden Nerven Veränderungen parenchymatöser bzw. interstitieller Natur nachweisen lassen."

Einen kleinen, wenn auch keineswegs wirklich aufklärenden und selbst in seiner Natur nicht aufgeklärten aber doch, wie ich glaube, klinisch und anatomisch nicht uninter-

essanten Beitrag zu dieser Frage möchte ich im folgenden geben.

Krankengeschichte.

J. A., geb. 1855.

Juni 1909 schnitt sich der Patient ein Hühnerauge am linken Fuß mit einem schmutzigen Taschenmesser. Zur Blutstillung wurde Spinnengewebe verwendet! Gleich nachher starke Schwellung, dann auch Eiterung am Fuß, die anhielten.

Amputation der großen Zehe mit dem Metatarsus. Der Fuß blieb immer noch geschwollen und schmerzhaft.

11./XI. Aufnahme ins Inselspital (Abt. Professor Arnd), wo ein Metatarsusrest entfernt wurde.

24./I. 1910. Wunde vernarbt, Fuß immer noch geschwollen. Neue Periostwucherung, die dem Patienten beim Gehen „hinderlich" ist. Als syringomyelieverdächtig in die Sahlische Klinik aufgenommen.

Aus dem Status praesens der letzteren 24./I. 1910: „Nervensystem".

Reflexe: Patellarreflexe beiderseits sehr lebhaft, z. T. auch auf die Beuger im Kniegelenk übergreifend. Plantarreflexe auf beiden Seiten normal. Weder Plantarreflexe noch Babinsky, vielmehr machen die Zehen gar keine Bewegung, dafür aber das ganze Bein.

Kremasterreflexe: b. S. normal.

Bauchreflexe: b. S. normal.

Motilität völlig ungestört.

Sensibilität: Au Rumpf, Kopf, beiden Armen ungestört, ebenso am rechten Unterschenkel. Am linken Unterschenkel ist die Schmerzempfindung herabgesetzt, jedoch macht der Patient sehr variierende Angaben. Berührungsempfindlichkeit scheint links ebenfalls etwas vermindert. Wärme und Kälte wird rechts unterschieden, links nicht.

28./I. verließ Pat. die medizinische Klinik.

Bei der Arbeit Schmerzen und Schwellung des Unterschenkels.

22./VII. 12. Eintritt in die Jadassohnsche Klinik.

Aus dem Status praesens: Großgewachsener, kräftig gebauter, unzweifelhaft dem Alkoholgenuß ergebener Mann. Allgemeinbefinden gut. Innere Organe o. B. Reflexe normal. Alb. +, Zucker +, Wasserman +.

Haut- und Lokalbefund: Der linke Fuß und Unterschenkel bis zum Knie sind im Zustand eines derben, stabilen Ödems. Die Zehen sind kolbig verdickt, die große Zehe und das zugehörige Os metatarsale sind operativ entfernt. Über den inneren Fußrand verläuft bis zur Fußwurzel eine etwas keloid veränderte Operationsnarbe. Zirka 3 *cm* hinter und zwischen 2. und 3. Zehe an der Fußsohle findet sich in einem stark hyperkeratotischen Hautbezirk ein rundliches, von derben Hornmassen wallartig umgebenes, mit schmierig belegten Granulationen ausgekleidetes Ulkus, das sich gegen Nadelstich als vollkommen anästhetisch erweist. Puls der A. dorsalis pedis rechts deutlich, links undeutlich fühlbar. Im



Bereich der ödematösen Hautschwellung sind mehrfach Herde von derber entzündlicher Infiltration mit stärkerer Schuppung vorhanden.

Die Untersuchung des übrigen Körpers ergibt Psoriasis mit typischer Lokalisation.

Behandlung: 10%, Liq.-alum.-acet.-Umschläge. Die kallösen Ränder abgetragen. Thorium X-Umschläge, die jedoch ohne Wirkung waren.

22./XI. 12. Das Ulkus zeigt keine Heilungstendenz. Patient hat sich entschlossen, sich den Fuß amputieren zu lassen, und wird auf Abt. Arnd verlegt.

23./XI. 12. Abt. Arnd: Amputation des linken Fußes oberhalb der Malleolen.

Bei der Operation wurde in der Nähe der Amputationsfläche im amputierten Teil ein Tumor am Nervus tibialis gefunden. Der Tumor und das Ulkus am Fuß wurden der Abteilung Jadassohn zur weiteren Verarbeitung überlassen, wofür wir Herrn Professor Arnd auch an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

Das Ulkusstück wurde in Müller-Formol gehärtet, in Paraffin eingebettet. Mikroskopisch sieht man das Geschwür von stark hyperkeratotischen Rändern umgeben. Das Rete Malpighi ist verbreitert, die interpapillären Zapfen sind sehr verlängert und verzweigt. Die Papillen sind nach oben verbreitert und enthalten stark erweiterte Lymphspalten. Mit Kollagenfaserfärbung sieht man im Papillarkörper ein ganz zartes feinfaseriges Bindegewebe, welches durch Ödem auseinandergedrängt ist. Das Ulkus selbst ist mit Granulationsgewebe ausgefüllt und von einer hyalinen Masse teilweise bedeckt. Das Granulationsgewebe ist von zahlreichen hyalin degenerierten Gefäßen durchsetzt. In den oberflächlichen Schichten ist es von teilweise zerfallenden Rundzellen infiltriert. Weiter nach unten geht das zellreiche Bindegewebe in derbe, sklerotische Bindegewebsbündel über. Von elastischen Fasern ist in der Kutis außer an den Gefäßen nichts zu sehen; dagegen findet man in der Subkutis, hauptsächlich neben den stark verdickten Gefäßen große, unregelmäßige, teilweise bröckelige, zusammengeballte Massen elastischen Gewebes. Zwischen den Fettlobi in der Subkutis liegen einige dicke Bündel ziemlich geradelaufender, elastischer Fasern. Auch das Granulationsgewebe wird in seiner ganzen Höhe von wenigen



vertikal und ganz gradlinig verlaufenden elastischen Fasern durchsetzt.

Von Nerven war in keinem von den Präparaten mit verschiedenen Achsenzylinderfärbungen etwas zu sehen.

Der Tumor.

Das Präparat ist ein Nervenstrang von 0·5 *cm* Durchmesser, der gerade vor einer Zweiteilung eine spindelförmige Anschwellung zeigt. Der Tumor hat eine Länge von 3·5 *cm*, einen Querdurchmesser von 2 *cm*, ist grauweiß und von mittelfester, elastischer Konsistenz. Auf dem Durchschnitt sieht man einen peripheren grauweißen Kapselteil von weicherer und gröberer Struktur, 1—3 *mm* dick, und einen zentralen Teil, der mehr weiß und fest ist und eine feinfaserige Schnittfläche zeigt mit unregelmäßig verlaufenden Faserbündeln, einigen Pigmentpünktchen und kleinsten rundlichen Hohlräumen.

Der Tumor wurde zum Teil in Formalin, zum Teil in Kaliumbichromat, zum Teil in Müllerscher Lösung vorbereitet. Gefrierschnitte, Paraffineinbettung, Färbungsmethoden: Marchi, Weigertsche Markscheidenfärbung, Bielschowsky, Weigertsche Gliafärbung. Mallory-Ribberts Bindegewebsfärbung und mit polychromem Methylenblau-Ferrizyankalium (Lennhoff). Hämatoxylin-Eosin. Sudan, van Gieson. Perls Berlinerblaureaktion.

Mikroskopischer Befund.

Weigerts Markscheidenfärbung zeigt starken Schwund der myelinhaltigen Fasern peripheriewärts von dem Tumor in den beiden Nervenästen; aber auch im zentralen Teil des Nerven ist ein deutlicher Ausfall markhaltiger Nervenfasern vorhanden. Im Tumor selbst finden sich gar keine Markscheiden, nur im peripheren Kapselteil sieht man einige intakte markscheidenhaltige Bündel. Achsenzylinder von markhaltigen oder marklosen Nervenfasern sind nicht zu finden.

Der Tumor besteht aus langen, in Bündel angeordneten Spindelzellen mit langen stäbchenförmigen Kernen; stellenweise sieht man runde Kerne, die wahrscheinlich Querschnitte durch die langen Kerne sind. Diese im Querschnitt runden Kerne



finden sich in den Knotenpunkten eines feinen Netzwerkes, welches von Ausläufern der Zellen gebildet wird. In den Maschen ist ein tinktoriell oder sonst nachweisbarer Inhalt nicht vorhanden. Stellenweise sind sie sehr großwabig, die Fasern scheinen durch Ödem weit voneinander gedrängt zu sein. In einigen Partien liegen die Kerne so dicht, daß man zwischen ihnen nur feine Fasern sieht. Die Kerne sind von verschiedener Größe, hauptsächlich in den ödematösen Partien sind sie groß und unregelmäßig (wahrscheinlich Degenerationsformen?). In einigen Tumorzellen ist Hämosiderin eingelagert. Rings um die zahlreichen erweiterten Lymphgefäße und Lymphzysten, ebenso um die hyalinen Gefäßwände sieht man große Zellen, die sich mit Sudan färben und im polarisierten Licht doppelbrechend sind. Die Zellen sehen typischen Xanthomzellen ganz gleich; besonders in den Osmiumschnitten ist die feinwabige Struktur schön zu sehen. Sie sind von sehr verschiedener Größe, teilweise sind es Riesenzellen, deren Kerne sehr charakteristisch angeordnet sind. An verschiedenen Stellen des Tumors finden sich kleinere xanthomähnliche Zellen, die nicht um die Lymph- oder Blutgefäße angeordnet sind; auch die Tumorzellen selbst enthalten teilweise Xanthommasse, so daß man alle Übergänge von Tumorzellen zu kleinen xanthomähnlichen Zellen konstatieren kann. Ob alle diese Zellen wirklich Xanthomzellen sind, ob sie alle Fettkörnchenzellen, also auf zerfallenes Myelin zurückzuführen sind, oder ob einige Xanthomzellen, andere Fettkörnchenzellen sind, ist eine bei dem heutigen Standpunkt vieler Autoren nicht zu entscheidende, resp. gleichgültige Frage, da ja die beiden Zellarten Cholesterinfettsäureester enthalten, doppeltbrechend sind und sich mit Sudan und Scharlach gleich färben. Auch die ausgesprochen perivaskuläre Lokalisation ist für beide charakteristisch.

Bei der Diagnose des Tumors sind zunächst die echten Neurome, sowohl die amyelinen als die myelinen, auszuschließen, da man weder markhaltige, noch marklose Nervenfasern, noch Ganglienzellen findet. Auch von Glia ist nichts zu sehen. Manches erinnert wohl an Glia, doch hat die Gliafärbung eine Entscheidung nach dieser Richtung nicht zu fällen erlaubt. Gegen ein Fibrom („Neurofibrom") spricht die Tatsache, daß



man im Tumorteil selbst mit van Gieson und mit Mallory-Ribbert kein Bindegewebe entdecken kann. Per exclusionem gelangt man so zu den Tumoren, die von den Zellen der Schwannschen Scheide gebildet werden, den Neurinomen (Verocay). Und in der Tat sind die vorhandenen Zellen mit ihren Protoplasmaausläufern, die ein Netzwerk bilden, in dessen Knotenpunkten man die Kerne findet, den Nervenfaserzellen ähnlich. Ebenso entspricht die Anordnung der Zellen in mehr oder weniger dichten Strängen derjenigen der Neurinome. Dem Zellreichtum entsprechend würde der vorhandene Tumor in die Gruppe einzuordnen sein, die Verocay Neurinoma sarcomatodes nennt. Eigentümlich ist in diesem Fall die Mischung von Nervenfaserzellen und xanthomartigen bzw. Fettkörnchenzellen. Der Tumor wäre demnach als eine Art Mischgeschwulst anzusehen, falls man nicht die xanthomartigen Zellen einfach auf den Myelinzerfall beziehen will.

Die Frage, ob, resp. welche Rolle dieser Tumor in unserem Fall für das Mal perforant spielt, läßt sich kaum mit irgendwelcher Bestimmtheit beantworten. In der Krankengeschichte findet man zwei wenigstens prädisponierende Momente, Alkoholismus und Arteriosklerose, die jedes für sich als genügende determinierende Ursachen für die Entstehung eines Mal perforant angesehen werden. Daß aber doch auch der Tumor im vorliegenden Fall von ätiologischer Bedeutung sein kann, scheint aus dem bedeutenden Schwund der Nervenfasern unterhalb des Tumors und im Niveau des Tumors selbst hervorzugehen. Der deutliche, wenn auch geringe Ausfall von markhaltigen Fasern auch an dem zentralen Strumpf spricht dafür, daß der Tumor vielleicht nicht die einzige im Nervensystem gelegene Ursache sei. Wahrscheinlich würde man im weiteren zentralen Verlauf der Nerven bedeutendere Änderungen haben finden können. Unmöglich wäre es ja auch nicht, daß es sich um eine Systemerkrankung handeln könnte, wie in einem Fall von Verocay. Es hat aber kaum einen Sinn, diese Frage weiter zu diskutieren, da wir zu einer auch nur einigermaßen begründeten Beantwortung derselben doch nicht kommen könnten. Wir können also nur als kasuistisches Material für weitere Untersuchungen feststellen:

Bei einem Fall von Mal perforant fand sich am Nervus tibialis ein Tumor, der pathologisch-anatomisch als Neurinom zu diagnostizieren ist.

Den Herren Professor Wegelin und Dr. Lennhoff sage ich für ihre freundliche Hilfe meinen besten Dank.

Eingelaufen am 4. Mai 1914.



Aus dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. L. Aschoff.)

Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von Cholesterinfetten im subkutanen Bindegewebe.

Von Dr. **N. Anitschkow.**

(Hiezu Taf. XXVII—XXIX.)

Eine Anzahl pathologischer Prozesse wird vom morphologischen Standpunkte aus unter anderem dadurch charakterisiert, daß in verschiedenen Organen und Geweben eigentümliche, große, mit Einschlüssen beladene Zellformen auftreten, deren Hauptrepräsentanten die sogenannten Xanthomzellen und verwandte Zellformationen sind. Wie ich schon früher gezeigt habe (3), gelingt es, die Entstehungsbedingungen dieser Zellen und ihrer Anhäufungen, die so charakteristisch für einige pathologische Zustände sind, ihre Morphologie und Genese auf experimentellem Wege zu studieren. In vorliegender Arbeit sind die Resultate derartiger Experimente niedergelegt, deren Zweck das Studium von zwei Reihen von Gebilden der Xanthomgruppe war, die morphologisch und pathogenetisch in eine Reihe mit den Pseudoxanthomen und den Xanthelasmen des Menschen gestellt werden können.

I. Untersuchungen über die Pseudoxanthomzellen des Granulationsgewebes (bei normalen Kaninchen).

1. Literaturübersicht.

Es ist keine neue Tatsache, daß im Laufe der Entzündungsprozesse in verschiedenen Zellelementen des Granulationsgewebes bisweilen bedeutende Mengen von Fetteinschlüssen sich anhäufen, wodurch die betreffenden Zellen auch gewisse typische morphologische Merkmale erwerben. Bei einigen Entzündungsprozessen, welche in der nächsten Umgebung von fettreichen Zerfallsprodukten z. B. im Nervengewebe entstehen,




wird das Vorhandensein von Fetteinschlüssen im Protoplasma der zelligen Entzündungselemente durch eine direkte Aufnahme von diesen Produkten seitens der betreffenden Zellen erklärlich. Ganz abgesehen von solchen speziellen Fällen, kommen aber anscheinend die intrazellulären Fettsubstanzen in reichlicher Menge sogar bei jenen Entzündungsprozessen vor, die in keiner Beziehung zu einem Zerfall etwaiger fettreicher Substanzen stehen.

Lesen wir z. B. die wichtigsten experimentellen Arbeiten, die sich mit der Morphologie der Entzündungsprozesse überhaupt befassen, so finden wir fast in jeder diesbezüglichen Arbeit die Angabe, daß in jenen oder anderen Zellformen des Granulationsgewebes Fettkörnchen resp. Fetttröpfchen vom betreffenden Autor aufgefunden wurden, deren Entstehungsweise aber sehr verschieden und in manchen Fällen ganz willkürlich erklärt wird.

Virchow (44) war es, der bekanntlich die „fettige Metamorphose" der Leukozyten (Eiterkörperchen) genau geschildert hat, wobei er geneigt war, diesen Prozeß als einen rein degenerativen Vorgang zu betrachten. Seitdem wurden Fetteinschlüsse auch in anderen Zellformen des Granulationsgewebes gefunden, teilweise sogar auch frei im Exsudat, das nach Coen (15) ebenfalls einer „fettigen Degeneration" verfällt. So spricht z. B. O. Fischer (18) von „runden einkernigen" Zellen mit ziemlich zahlreichen Fetttropfen im Protoplasma, die von ihm in verschiedenen Stadien der Entzündung bei Heilung von Schnittwunden der Haut gefunden wurden. Ferner erwähnt Marchand (27) das Vorkommen von Fetttropfen in den Riesenzellen, Dubler (17) in den fixen Bindegewebszellen, Nikiforoff (35) in den Phagozyten des Granulationsgewebes. Nikiforoff nimmt dabei an, daß die Fetteinschlüsse in den Phagozyten der Subkutis durch die Phagozytose von freien, beim Zerfall des subkutanen Fettgewebes oder bei der fettigen Degeneration der Leukozyten zurückgebliebener Fetttropfen entstehen, während Dubler die Fettanhäufung in den fixen Bindegewebszellen als einen rein degenerativen Prozeß auffaßt.

Schließlich erwähnen auch Kiener und Dulcer (23), Bardenhäuer (10) u. a. das Vorkommen von Fetteinschlüssen in den Granulationszellen bei den von ihnen experimentell hervorgerufenen Entzündungsprozessen, ohne jedoch die Entstehungsart dieser Einschlüsse und die Natur der diese Einschlüsse enthaltenden Zellformen näher zu besprechen. Bardenhäuer, der in seinen Versuchen die Entzündungsprozesse mittels subkutaner Terpentinölinjektion hervorgerufen hat, ist sogar geneigt, die von ihm in den Zellen des Granulationsgewebes konstatierten Fetteinschlüsse für lauter phagozytierte Terpentinöltropfen zu halten, da er

solche Einschlüsse bei den mit Injektionen von Kalomel hervorgerufenen Entzündungsprozessen stets vermißt hat. v. Büngner (11), der in seinen Versuchen ebenfalls Terpentininjektionen benutzt hat, gibt in bezug auf die Entstehungsart von Fetttropfen in den Granulationszellen zwei Möglichkeiten zu und zwar eine Phagozytose der Terpentinöltropfen und einen „Verfettungsprozeß" des Zellprotoplasmas. Bei der Beschreibung der mit Jodoform hervorgerufenen Entzündungserscheinungen erwähnt derselbe Autor, daß ein erheblicher Teil der Exsudatzellen unter dem Einflusse des Jodoforms der „fettigen Degeneration" anheimfällt, da aber „außer Fetttröpfchen auch vielfach geschrumpfte und zerfallene Leukozyten oder deren Trümmer im Zellkörper großkerniger Exsudatzellen zum Vorschein kommen", so hält es Verfasser für wahrscheinlich, „ein Teil der Fettkörnchen sei ebenfalls als aufgenommenes Fett anzusehen". (p. 69).

Weitere Angaben über das Vorkommen von Fettsubstanzen in den Zellformen des Granulationsgewebes finden wir an mehreren Stellen in den experimentellen Arbeiten Maximows (29—32) über die Morphologie der Entzündungsprozesse. Am häufigsten sind nach diesem Autor die Fetttropfen in den Polyblasten zu sehen, d. h. in den zum Teil aus den „ruhenden Wanderzellen" (Klasmatozyten Ranviers), zum Teil aus den emigrierten Lymphozyten entstandenen Makrophagen. Am 15. Tage der Entzündung enthält z. B. nach Maximow (29) das Protoplasma „in allen größeren Zellen (Polyblasten) ohne Ausnahme eine wechselnde Menge von glänzenden (Fett-)Tropfen". Dabei sind diese Tropfen in einigen Zellen „klein und in spärlicher Anzahl vorhanden, in anderen zahlreich und unregelmäßig zerstreut, in den dritten groß, regelmäßig und erfüllen mitunter den ganzen Zelleib". (p. 66—67). Verfasser ist der Meinung, daß die Anwesenheit von Fetttropfen in den Polyblasten kein Zeichen der Degeneration ist, da die fetthaltigen Polyblasten sich lebhaft bewegen, sich vermehren und weiter entwickeln. Der Fettgehalt dieser Zellen ist nach Maximow „bloß der Ausdruck eines besonders gearteten Stoffwechsels, welcher mit Fettinfiltration verläuft" (p. 67) und ist „auf die mangelnde Sauerstoffzufuhr bei reichlich vorhandenem Nahrungsmaterial . . . zurückzuführen" (p. 85). Wenn es sich also nach Maximow in den früheren Stadien der Entzündung lediglich um einen Infiltrationsprozeß der Polyblasten mit Fettsubstanzen handelt, kann man in den späteren Entzündungsstadien schon von einer Fettdegeneration sprechen, da die Fettinfiltration „später direkt in Degeneration übergeht" (p. 188). Bei den sekundären im Narbengewebe entstehenden Entzündungsprozessen können übrigens die Polyblasten auch in früheren Stadien der Entzündung „fettig entarten".

Besonders zahlreich sind weiter nach den Angaben Maximows (32) die Fetteinschlüsse in den Polyblasten bei eitriger Entzündung. Dabei zeigt ein Teil der Polyblasten (Eiterphagozyten) ein ganz eigentümliches Aussehen, indem „im retikulären Protoplasma derselben zahlreiche, regelmäßige kleine (Fett-)Vakuolen auftreten" (p. 336). Diese Erscheinung ist „als Ausdruck der Verarbeitung der aufgenommenen Zerfallsprodukte



durch das Protoplasma aufzufassen". Wenn wir außerdem noch in Betracht ziehen, daß die Polyblasten auch direkt Fettsubstanzen beim Zerfall von Fettzellen phagozytieren [s. Maximow (31)], so sind wir berechtigt, auf Grund der Angaben von Maximow wenigstens vier Entstehungsarten für die Fettsubstanzen in den Polyblasten anzunehmen und zwar durch Phagozytose des Fettes, durch Fettinfiltration, durch Fettdegeneration des Protoplasmas und durch intrazelluläre Fettsynthese aus den Resten der aufgenommenen Zerfallsprodukte.

Außer in den Polyblasten sind Fetteinschlüsse nach Maximow auch in den Fibroblasten des Granulationsgewebes zu finden, obwohl sie in diesen Zellen scheinbar nur in ziemlich spärlicher Quantität vorkommen.

Von einigen speziellen Fällen abgesehen, ist die Natur der in den Granulationselementen auftretenden Fetteinschlüsse bis jetzt experimentell nicht studiert worden.

Bei Maximow (32) finden wir darüber nur die kurze Mitteilung, daß diese Einschlüsse (wenigstens in den Eiterphagozyten) nicht „reine Fetttröpfchen" sind, denn „nach Lösung des Fettes bleibt in den (Fett-) Vakuolen meist noch ein sphärischer Körper liegen, der sich mit Eh. (Eisenhämatoxylin) hellgrau färbt" (p. 336).

Indessen hat aber gerade diese Frage nach der Natur der in den Granulationselementen auftretenden Fettsubstanzen dank der in den letzten Jahren am menschlichen Material ausgeführten Untersuchungen ein ganz besonderes Interesse gewonnen, weil es gelungen ist nachzuweisen, daß in manchen Fällen das Granulationsgewebe sozusagen eine Prädilektionsstelle für die Anhäufung nicht nur von gewöhnlichen Neutralfetten, sondern auch von anderen Fettsubstanzen und vor allem von anisotropen Cholesterinverbindungen darstellt. Es bilden sich dabei im Granulationsgewebe besondere, mit anisotropen Fettsubstanzen beladene Zellen, welche den Zellen von Xanthomen und Xanthelasmen nahestehen.

Bekanntlich war es L. Pick (36), der im Jahre 1908 auf diesen Umstand hingewiesen hat, indem er das häufige Vorkommen von diesen eigenartigen Zellen in der Umgebung alter Eiterungsherde beim chronischen Empyem der Tuben feststellte. Diese Zellen waren besonders durch das schaumartige Aussehen ihres Protoplasmas ausgezeichnet, das mit Tropfen von anisotropen Lipoidsubstanzen angefüllt war. Bezüglich der Herkunft der in Rede stehenden Zellen gibt Pick zwei Möglichkeiten zu und nimmt an, daß sie wie aus den „kleinen Wanderzellen" (Lymphozyten bzw. Polyblasten?) so auch aus den Lymphgefäßendothelien entstehen. Der Prozeß ihrer Entstehung geht dabei auf die Weise vor sich, „daß . . . . zunächst durch den Einfluß der Bakterientoxine unter Zell-



zerfall doppeltbrechende Substanz entsteht, frei wird und in den einkernigen Rundzellen und Endothelien zum Einschluß gelangt" (p. 1682).

Ebensolche Ablagerungen von doppeltbrechenden Fettsubstanzen hat weiter Schlagenhaufer (41) im Granulationsgewebe bei Eiterungsprozessen gefunden und zwar in zwei Fällen, von Staphylomykose der Nieren und in einem Fall von Hautmetastasen der Darmaktinomykose. Dabei waren „in dem Granulationsgewebe um die Nieren und in den Nierenabszessen selbst .... die doppeltbrechenden fettähnlichen Substanzen in solchen Mengen vorhanden, daß das Gewebe einen gleichmäßig weißen Farbenton hatte". Bei der von Panzer ausgeführten chemischen Untersuchung des von Schlagenhaufer (41) gelieferten Materials erwies es sich, daß diese fettähnlichen Substanzen in den betreffenden Fällen wenigstens zum größten Teil aus Cholesterinestern bestanden. Über die Entstehungsweise dieser Substanzen im Granulationsgewebe und ihre Verteilung in den Zellelementen, sowie über die morphologischen Eigenschaften der letzteren macht Schlagenhaufer keine genaueren Angaben. Reichliche Ablagerung von doppeltbrechenden Substanzen im Granulationsgewebe sowohl extra- wie intrazellulär fand auch Merkel (34) in einem Fall von Pleuraaktinomykose, bei welchem die wabigen, diese Substanz enthaltenden Zellen „oft in ausgesprochener tumorartiger Weise gelagert und angehäuft waren". Was die Herkunft dieser doppeltbrechende Substanzen enthaltenden Zellen betrifft, so schien es Merkel (34), „als ob es sich um umgewandelte myelin und fettig infiltrierte Fibroblasten handelte", was aber nicht mit Sicherheit zu entscheiden war.

Dank den Beobachtungen von Pick, Schlagenhaufer, Merkel u. a. wurde somit die Tatsache festgestellt, daß bei den eitrigen Entzündungsprozessen beim Menschen sehr oft doppeltbrechende Cholesterinderivate im Granulationsgewebe sich ablagern und zwar hauptsächlich in besonderen großen Zellformen mit schaumartigem Protoplasma, die nach dem Vorschlag von Aschoff (5, 6) und Kammer (21) als „Pseudoxanthomzellen" bezeichnet werden. Besonders interessant ist aber dabei, daß diese Zellen, wie erwähnt, morphologisch in allen Beziehungen identisch sind mit den Zellen einiger als Xanthome bezeichneten Geschwülste und außerdem mit den Zellen, die bei einigen allgemeinen krankhaften Zuständen an verschiedenen Stellen des Organismus gruppenweise oder diffus vorkommen und die Entstehung des bekannten Bildes der generalisierten Xanthome, Xanthelasme usw. bedingen.

Das Verdienst, die Identität aller dieser und noch einiger anderer Zellformen hervorgehoben zu haben, gehört hauptsächlich Krompecher (25), wenngleich man auch in den früheren Arbeiten, besonders von Pick



und Pinkus (37) Hinweise darauf finden kann. Jedenfalls hat aber erst Krompecher die verschiedenen pathologischen Zellformationen, welche als ein gemeinsames morphologisches Merkmal ihre besondere Größe und schaumartige durch Anwesenheit von zahlreichen Einschlüssen bedingte Struktur des Protoplasmas besitzen (Eiterphagozyten Maximows, Xanthomzellen, Zellen vom Typus Gaucher, Malakoplakie-, Rhinosklerom-zellen usw.) in eine große Gruppe von Makrophagen vereinigt. Die Verschiedenheit zwischen allen diesen Zellformen bezieht sich nach Krompecher nur „auf die Verschiedenheit der inkorporierten Substanzen, vom pathologisch-morphologischen Standpunkt aus" sollen sie aber „ganz identisch" miteinander sein. Was die Herkunft dieser Makrophagen anbetrifft, so können sie nach Krompecher sowohl aus den Lymphozyten, wie aus den Bindegewebszellen (Fibroblasten) entstehen.

Der Entstehungsmechanismus der in Rede stehenden Zellen scheint aber in allen erwähnten Fällen ganz verschieden zu sein, was besonders von Aschoff (5, 6) und Kammer (21) hervorgehoben wurde. Tatsächlich haben wir z. B. in den Fällen von Xanthelasmen eine durch allgemeine Ursachen bedingte Infiltration von Bindegewebszellen mit Cholesterinestern vor uns, auf deren Schilderung ich noch später zurückkommen werde. Bei der Entwicklung der uns jetzt interessierenden Pseudoxanthomzellen im Granulationsgewebe handelt es sich dagegen nach Aschoff (5) [p. 21] (siehe auch die oben angeführte Auffassung von Pick) „um nichts anderes als um die Resorption der in der Nachbarschaft gebildeten irgendwie freigewordenen doppeltbrechenden Substanz in feingranulierter Form, welche das feinschaumige Aussehen dieser Pseudoxanthomzellen bedingt". Auf Grund dieser Auffassung wird auch die Tatsache erklärlich, daß die betreffenden Substanzen gerade bei chronischen mit Gewebszerfall und Resorption von Zerfallsprodukten einhergehenden Eiterungsprozessen in besonders großer Menge in den typischen Makrophagen (Pseudoxanthomzellen) abgelagert werden, während sie bei anderen nicht eitrigen Entzündungsformen des gewöhnlichen Bindegewebes nicht auftreten.[1])

---

[1]) In Übereinstimmung mit dieser Auffassung steht zum Teil auch eine ältere von Hagemeister (19) im Jahre 1903 gemachte Beobachtung, daß überhaupt ein enger Zusammenhang zwischen der Anhäufung von Fettsubstanzen im Granulationsgewebe und dem Vorhandensein von Zerfallsprodukten daselbst besteht.

Wenn wir die oben angeführten Literaturangaben zusammenfassen, kommen wir zu dem Schlusse, daß wir auf Grund hauptsächlich experimenteller Arbeiten schon ziemlich genau über das Vorkommen von Fetteinschlüssen in den Zellen des Granulationsgewebes orientiert sind. Wir wissen namentlich, daß in den mittleren Stadien der entzündlichen Prozesse die Fettsubstanzen stets im Innern der Makrophagen (Polyblasten) zu beobachten sind, und daß ihre Menge bei den eitrigen Entzündungsformen besonders groß zu sein scheint. Am menschlichen Material wurde außerdem festgestellt, daß bei der eiterigen Entzündung die Fettablagerungen im Granulationsgewebe nicht ausschließlich aus neutralem Fett, sondern öfters auch aus doppeltbrechenden Cholesterinfetten bestehen, und daß die letzteren sich hauptsächlich im Innern von eigentümlichen „Pseudoxanthomzellen“ ablagern, deren Natur aber noch nicht vollständig aufgeklärt ist.

Die Aufgabe des vorliegenden Teils meiner eigenen experimentellen Untersuchungen war nun, die Natur der bei verschiedenen Entzündungsprozessen des Bindegewebes auftretenden Fettsubstanzen aufzuklären und die Eigenschaften der Pseudoxanthomzellen zu studieren. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden von mir an Kaninchen zwei Gruppen von Versuchen ausgeführt, in welchen ich die Entzündungsprozesse mittelst Einführung von kleinen Fremdkörpern ins subkutane Bindegewebe hervorrief.

2. Erste Gruppe von Experimenten.

In der ersten Versuchsgruppe wurden aseptische Entzündungsprozesse an Kaninchen hervorgerufen, zu welchem Zwecke diesen Tieren kleine (ca. 1—2 *cm* lange und $^1/_2$ *cm* dicke) sterile Stückchen oder Röhrchen von ausgetrocknetem Zelloidin durch einen kleinen Hautschnitt in das subkutane Bindegewebe (am Rücken) unter aseptischen Kautelen eingeführt wurden. Die Fremdkörper samt den herumliegenden Bindegewebsschichten wurden nach verschiedenen Zeitintervallen nach ihrer Einführung herausgeschnitten und untersucht und zwar nach 1, 3, 9, 11, 17, 24, 26, 34, 48, 55 und 62 Tagen.

Von dem die Fremdkörper umhüllenden Bindegewebe wurden sofort nach dem Ausschneiden derselben Zupfpräparate nach Maximow



angefertigt, welche zum Teil in der Hellyschen Flüssigkeit fixiert und weiter mit der Giemsaschen Lösung oder mit Eisenhämatoxylin von M. Heidenhain gefärbt wurden, z. T. nach 30—40 Minuten langer Fixierung in Formalindämpfen im frischen Zustande mit einem Polarisationsmikroskop untersucht und nachher mit dem zum Nachweis von Fettsubstanzen gebräuchlichsten Methoden (Sudan III, Nilblausulfat, Methoden von Lorrain-Smith-Dietrich und Fischler) bearbeitet wurden. In einigen Fällen wurden auch nach Paraffineinbettung mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Schnittpräparate von den Fremdkörpern und herumliegenden Bindegewebsschichten angefertigt.

Bevor ich mich der Besprechung der Resultate dieser Versuche zuwende, möchte ich noch erwähnen, daß zur Kontrolle auch das normale subkutane Bindegewebe am Rücken bei 2 Kaninchen von mir mit denselben Methoden untersucht wurde. Der Zweck dieser Untersuchungen war der zu konstatieren, wie umfangreich und von welcher Natur die Fetteinschlüsse sind, die man auch normalerweise, wenigstens nach einigen Literaturangaben, in den Zellformen des lockeren Bindegewebes (von den gewöhnlichen Fettzellen abgesehen) bei Kaninchen findet. Wie es aus weiter angeführten Untersuchungen klar wird, ist es von Wichtigkeit, zu bemerken, daß die von mir untersuchten normalen Kaninchen, ebenso wie diejenigen, denen Fremdkörper ins subkutane Bindegewebe eingeführt wurden, während der ganzen Dauer der Versuche mit der für diese Tiere gewöhnlichen pflanzlichen Nahrung (Heu, Hafer) gefüttert wurden.

Es erwies sich nun bei der Untersuchung des normalen Bindegewebes von Kaninchen, daß die Bindegewebszellen auch normalerweise Einschlüsse von Fettsubstanzen, allerdings in geringer Quantität, enthalten. Es kommen dabei hauptsächlich die sogenannten Klasmatozyten in Betracht, deren typische Vertreter im lockeren Bindegewebe, z. B. an Eisenhämatoxylinpräparaten, leicht durch ihr dunkles, schwarze Granulationen enthaltendes, ziemlich scharf kontuniertes, mit Fortsätzen versehenes Protoplasma und durch ihren verhältnismäßig dunklen Kern von den anderen Zellformen zu unterscheiden sind. Wie es schon von Marchand (28) u. a. beschrieben wurde, enthält das Protoplasma dieser Zellen sehr oft Vakuolen und ein Teil derselben soll nach Maximow (33) mit Fett angefüllt sein. Ich konnte an meinen Präparaten diese Angaben bestä-



tigen, da ich ebenfalls das Vorhandensein solch einzelner Fetttropfen in den Klasmatozyten auch unter normalen Bedingungen konstatieren konnte. Einzelne kleinere Fetttröpfchen findet man ferner ab und zu auch im Protoplasma der Fibroblasten, wo ihre Menge übrigens noch geringer, als in den Klasmotozyten zu sein scheint.

Was die Natur dieser in den genannten Zellarten vorkommenden und mikroskopisch sichtbaren Fettsubstanzen anbetrifft, so gehören sie, wenigstens in ihrer Hauptmasse, zu den Neutralfetten, da sie isotrop sind und die für Neutralfette charakteristischen Färbereaktionen zeigen. Anisotrope zu den Cholesterinfetten gehörende Fetteinschlüsse konnte ich unter normalen Bedingungen im Protoplasma der in Rede stehenden Zellen des subkutanen Bindegewebes nicht finden.

Ebenso negativ fielen in dieser Hinsicht auch die von mir an den Zellformen des Granulationsgewebes bei der aseptischen Entzündung gemachten Beobachtungen aus. Ich möchte hier auf eine genauere morphologische Beschreibung der Bindegewebs- und Blutzellen, die sich in der Umgebung von sterilen, in das subkutane Bindegewebe eingeführten Fremdkörpern ansammeln, nicht eingehen, ebensowenig will ich die Frage nach ihrer Genese berühren und verweise in dieser Beziehung auf die speziellen, sich mit der Morphologie der Entzündungsprozesse befassenden Arbeiten. Meine Aufgabe bestand nur darin, das Auftreten von Fettsubstanzen in den Zellen des Granulationsgewebes zu studieren und die gewonnenen Resultate mit den Ergebnissen meiner weiteren unter anderen Bedingungen ausgeführten Versuche zu vergleichen. In allen untersuchten Fällen gelang es mir, das Vorhandensein von Fetteinschlüssen in verschiedenen Zellformen des Granulationsgewebes in den verschiedensten Entwicklungsstadien der Entzündungsprozesse nachzuweisen. In dem ersten von mir untersuchten Stadium (1. Tag), in welchem noch viele zum größten Teil schon stark degenerierte polymorphkernige Leukozyten in dem Entzündungsbereich zu sehen waren, enthielt das Protoplasma derselben stets zahlreiche feine Fettkörnchen, die zu den isotropen Fetten gehörten.

In den Makrophagen (Polyblasten), besonders in den größeren mit Phagozytoseprodukten beladenen Exemplaren der-

selben waren stets mehr oder weniger zahlreiche Fetttropfen zu sehen. Die Größe der letzteren war sehr ungleich, so daß an mit Eisenhämatoxylin gefärbten und in Kanadabalsam eingeschlossenen Präparaten an der Stelle dieser Tropfen Vakuolen von sehr verschiedener Größe zu sehen waren, wobei die größeren von ihnen sich mehr in den peripheren Partien des Protoplasmas befanden.

Noch zahlreicher werden diese Tropfen in den Polyblasten in späteren Stadien der Entzündung. Wie schon Maximow (29) erwähnt hat, sind an manchen Stellen der aus solchen Stadien stammenden Präparate wirklich alle im Gesichtsfelde befindlichen Makrophagen ohne Ausnahme fetthaltig. Diese Makrophagen sind bekanntlich große rundliche Zellen mit einem breiten Protoplasmasaume und verhältnismäßig kleinem, mehr oder weniger an der Peripherie der Zelle gelegenem rundem oder nierenförmigem Kerne. Manche Zellen dieser Gruppe enthalten auch zwei, seltener mehrere Kerne, wobei sich bekanntlich auch Riesenzellen bilden können. Bei der vitalen Färbung mit Trypanblau, die von mir an einem Kaninchen dieser Versuchsgruppe ausgeführt wurde, erwiesen sich die in Rede stehenden Zellen als mit blauen Körnchen erfüllte Elemente, d. h. sie verhielten sich zur vitalen Färbung positiv, was einen sicheren Beweis für ihre Zugehörigkeit zu der Makrophagengruppe geliefert hat. Das Protoplasma dieser Zellen enthielt stets zahlreiche Einschlüsse: unregelmäßige Chromatinpartikel, Schollen von gelblichem Pigment, aufgenommene Leukozyten und was für uns besonders von Interesse ist, zahlreiche Fetttropfen. Dieselben sind von sehr ungleicher Größe, wobei manche von ihnen verhältnismäßig sehr groß sind, z. B. die Größe des Kernes der betreffenden Zelle erreichen, manche aber ganz klein, kaum sichtbar sind. In Übereinstimmung mit den Angaben von Maximow (29) sei es auch hier hervorgehoben, daß die soeben beschriebenen, mit Fetteinschlüssen beladenen Makrophagen-Polyblasten, anscheinend wenigstens zum größten Teil und in dem betreffenden Stadium der Entzündung (3—9 Tage) vollständig lebensfähige Elemente sind, da sie sonst keine Degenerationserscheinungen z. B. in den Kernen aufweisen und, wie es Maxi-



mow (29) beobachten konnte, auch ihre Fähigkeit sich zu bewegen und zu vermehren behalten.

In den Fibroblasten, die im betreffenden Entzündungsstadium durch ihr zartes, verästeltes Protoplasma und blasse, ovale Kerne ziemlich leicht von den Makrophagen unterschieden werden können, finden sich ebenfalls konstant Fetttropfen, die aber nicht so groß und so zahlreich sind wie in den Makrophagen.

Was aber besonders hervorzuheben ist, alle diese Fetttropfen sind in den Makrophagen, wie auch in den Fibroblasten bei der aseptischen Entzündung im großen und ganzen isotrop und gehören nach ihren färberischen Reaktionen wenigstens in ihrer Hauptmasse zu den Neutralfetten. Freilich kann man auf Grund dieser Reaktionen und des Verhaltens der betreffenden Fetteinschlüsse im polarisierten Lichte die Möglichkeit nicht ausschließen, daß den Neutralfetten andere Lipoide beigemischt waren; jedenfalls dürfte die Menge derselben durchaus gering sein, so daß sie bei der Anwendung entsprechender Färbereaktionen vollständig von Neutralfetten maskiert waren. Nur die Seifen und Fettsäuren schienen in einigen der beschriebenen Tropfen in etwas größerer Menge vorhanden zu sein, da bei der Färbung mit Nilblau mehrere Tropfen nicht die rote, für das Neutralfett charakteristische, sondern eine bläuliche Färbung annahmen. Da aber die für genannte Substanzen spezifische Reaktion von Fischler stets negativ ausfiel, konnte ich das Vorhandensein von Fettsäuren und Seifen als wesentliche Komponente der in Rede stehenden Fetttropfen nicht mit Sicherheit feststellen. Jedenfalls ist für unsere weiteren Ausführungen nur die Tatsache von Wichtigkeit, daß diese Tropfen in allen Fällen isotrop waren, d. h. wenn sie eine Beimischung von Cholesterinfetten auch enthielten, so war dieselbe zu gering, um mit Hilfe des Polarisationsmikroskops entdeckt zu werden.

In den späteren von mir beobachteten Stadien der Entzündung, in welchen das Granulationsgewebe schon viel Bindegewebsfasern enthielt und die Phagozytoseerscheinungen zum Stillstand gekommen waren, fand man in den Makrophagen, die jetzt überhaupt nicht so deutlich hervortraten, nur wenige kleine Fetttropfen. Nur in denjenigen Formen, welche das Aus-



sehen von typischen mit Einschlüssen beladenen Phagozyten noch behielten, waren auch zahlreiche Fetttropfen zu sehen. In diesem Stadium der Entzündung wie allerdings auch in den früheren Stadien, konnte man Makrophagen sehen, die wenige oder gar keine anderen Einschlüsse in ihrem Protoplasma enthielten und ausschließlich mit Fetttropfen angefüllt waren. Die Fibroblasten enthielten in der betreffenden Entzündungsperiode nur einzeln ganz spärliche Fetteinschlüsse. Ebenso wie in den früheren Stadien der Entzündung waren auch in dem beschriebenen Stadium alle intrazellulären Fetttropfen isotrop und gaben die Färbereaktionen vom Neutralfett.

Die Frage nach dem Mechanismus der Entstehung sämtlicher morphologisch nachweisbarer Fettsubstanzen im Granulationsgewebe wird weiter unten erörtert. Hier möchte ich zusammenfassend und in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren nur hervorheben, daß in den Zellen des Granulationsgewebes bei aseptischer Entzündung konstant Fetteinschlüsse zu finden sind. Dieselben sind in den mittleren Stadien der Entzündung und zwar hauptsächlich in den großen Phagozyten (Polyblasten) besonders zahlreich. Ihrer Natur nach gehören sie, soweit man auf Grund mikrofärberischer Reaktionen und optischer Eigenschaften urteilen darf, zu den Neutralfetten.

Es bilden sich also im Granulationsgewebe bei der experimentellen aseptischen Entzündung in der Umgebung von kleinen ins subkutane Bindegewebe eingeführten Fremdkörpern keine Zellformen, die man mit den beim Menschen beschriebenen Xanthom- resp. Pseudoxanthomzellen vergleichen könnte. Die oben beschriebenen großen fetthaltigen Polyblasten unterscheiden sich wesentlich vom Typus der Xanthomzellen erstens dadurch, daß sie mit isotropem Neutralfett und nicht mit anisotropen Cholesterinfetten angefüllt sind, und zweitens auch morphologisch hauptsächlich durch die überaus ungleiche Größe der Fetteinschlüsse, resp. durch das ungleichmäßig vakuolisierte Aussehen des Protoplasmas.

Gewiß kann man damit die Möglichkeit nicht ausschließen.



daß es vielleicht bei anderen etwas modifizierten Versuchen (z. B. bei Anwesenheit von zahlreichen Zerfallsprodukten) im Entzündungsgebiete gelingen würde, auch bei den nicht eitrigen Formen der Entzündung des Bindegewebes die Bildung typischer Xanthom-, resp. Pseudoxanthomzellen hervorzurufen. In dieser Beziehung habe ich keine Experimente vorgenommen und habe mich auf das Studium von Entzündungserscheinungen beschränkt, die sich in der Umgebung kleiner steriler Fremdkörper abspielen, da diese Versuche gleichzeitig als Kontrolle zu meinen weiteren Experimenten dienen sollten, bei welchen die Entzündungsprozesse mit derselben Methode aber nicht an normalen, sondern an auf eine besondere Weise vorbereiteten Kaninchen hervorgerufen wurden.

3. Zweite Gruppe von Experimenten.

In dieser Gruppe von Versuchen wurde von mir das Granulationsgewebe bei den experimentell an Kaninchen hervorgerufenen eiterigen Entzündungsprozessen des subkutanen Bindegewebes untersucht, und zwar mit Hilfe derselben Methoden, wie in der ersten oben beschriebenen Versuchsgruppe. Die Differenzierung von Fettsubstanzen im Granulationsgewebe bei der experimentellen eiterigen Entzündung vorzunehmen, schien mir um so wünschenswerter, als beim Menschen bekanntlich gerade in Fällen von chronischen Eiterungen diese Substanzen so charakteristische Eigentümlichkeiten aufweisen, wobei ihre Ansammlung mit der Bildung eigenartiger „Pseudoxanthomzellen“ einhergeht.

Um eitrige Entzündungsprozesse an Kaninchen hervorzurufen, habe ich in einer Versuchsreihe mit Terpentin durchtränkte kleine Korkstückchen, in einer anderen mit Staphylokokken infizierte Fremdkörper (ebenfalls Korkstückchen) ins subkutane Bindegewebe (am Rücken) eingeführt. Im ganzen wurde das Granulationsgewebe von 28 auf diese Weise erzeugten Eiterungsherden untersucht. Von den mit Terpentin hervorgerufenen Eiterungsprozessen wurden dabei Stadien von 2, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 16, 18, 19, 21 Tagen, von denen mit Staphylokokken erzeugten diejenigen von 2, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 26, 30, 34 Tagen untersucht. Da die Untersuchungsresultate in diesen beiden Versuchsreihen im großen und ganzen identisch waren, so können sie zusammen besprochen werden.

Bei der Untersuchung frischer Eiterungsherde (vom 2. Tage) gelang es die Fettsubstanzen und zwar die Neutralfette vor



allem in den ausgewanderten polymorphkernigen Leukozyten in großer Menge zu konstatieren in Form sehr kleiner Granula. Die Anhäufung derselben in den Leukozyten geht immer mit Zerfallserscheinungen in den Kernen einher, wobei viele von diesen mit Fettkörnchen beladenen Leukozyten auch von Makrophagen aufgenommen werden. Die letztgenannten Zellen erscheinen in diesen und mehr noch in etwas späteren Stadien der Entzündung (nach 4—5 Tagen) in Gestalt von typischen Phagozyten (Eiterphagozyten Maximows), welche ein reichlich entwickeltes, mit verschiedenen Einschlüssen erfülltes Protoplasma und einen rundlichen, ovalen oder nierenförmigen mehr oder weniger zur Peripherie der Zelle gedrängten Kern haben. (S. Fig. 1 und 7.)

Ohne mich auf die schon von Maximow (32) gegebene detaillierte Beschreibung dieser Zellen einzulassen, möchte ich nur das konstante Vorkommen von Fetteinschlüssen in denselben hervorheben. An Präparaten, die mit Alkohol bearbeitet wurden, erschien das Protoplasma dieser Zellen stark vakuolisiert, wobei die Vakuolen ganz unregelmäßig im Zelleibe zerstreut und von sehr ungleicher Größe waren. Wie die Untersuchung von Sudanpräparaten zeigte (Fig. 7), war eine große Anzahl von diesen Vakuolen mit Fett erfüllt, dessen Menge in den in Rede stehenden Zellen noch größer zu sein schien, als in den oben geschilderten Makrophagen bei der aseptischen, nicht eitrigen Entzündung. Dabei war die Verteilung der Fettsubstanzen in einzelnen Eiterphagozyten sehr ungleichmäßig. Einige von ihnen enthielten sehr viel Fett und waren ganz ausgefüllt mit Fetttropfen, die anderen enthielten nur eine kleine Menge und in den dritten waren nur einzelne Fetteinschlüsse zu sehen, obwohl die Menge der anderen Einschlüsse (vor allem von Kerntrümmern aufgenommener Leukozyten) sehr groß war.

Einzelne Makrophagen enthielten keine anderen Einschlüsse als Fetttropfen, wobei die letzten das ganze Protoplasma dieser Zellen dicht ausfüllten (Fig. 6. PxZ). Solche Zellen zeigen an mit Alkohol bearbeiteten und in Kanadabalsam eingeschlossenen Präparaten ein typisches schaumartiges Protoplasma, dessen Konturen ziemlich scharf abgegrenzt und regelmäßig sind. Der Kern dieser Zellen liegt gewöhnlich nicht ganz



im Zentrum, sondern mehr an der Peripherie des Zelleibes. Seine morphologischen Eigenschaften sind in einzelnen Zellen ziemlich verschieden: er kann klein und dunkel sein, kann auch eine verhältnismäßig bedeutende Größe erreichen und sich ziemlich blaß färben. Seine Konturen sind bald regelmäßig, bald etwas gezackt, seine Form kann oval oder rundlich, auch nierenförmig sein.

Die Fettvakuolen, die das Protoplasma der uns hier interessierenden Zellen (Eiterphagozyten) durchsetzen, sind meist von ungleicher Größe, besonders in den Zellen, die außer Fetttropfen noch zahlreiche andere Einschlüsse enthalten. Man trifft aber ab und zu auch Zellen, deren schaumartiges Protoplasma eine mehr regelmäßige Struktur hat, d. h. wo die Fetttropfen nicht besonders stark von einander in ihrer Größe differieren (Fig. 6 P x Z). Die Zellen sind schon von Maximow (32) als eine Abart seiner Eiterphagozyten beschrieben worden, und, wie gesagt, unterscheiden sie sich von denselben nur durch die regelmäßiger vakuolisirte Struktur des Protoplasmas, daß außer Fettvakuolen nur wenige oder auch gar keine anderen Einschlüsse enthält.

An Schnittpräparaten durch die Abszeßwand sieht man, daß die beschriebenen Makrophagen in den inneren Schichten derselben liegen. Wie die in einem Fall ausgeführte intravitale Färbung mit Lithionkarmin zeigte, gehören die beiden Arten der in Rede stehenden Zellen zu den Zellelementen, welche die intravital eingeführten Farbstoffe speichern und sie in Form gröberer Granula im Protoplasma ablagern.

Da manche in unseren Experimenten beobachteten, mit Fettsubstanzen beladenen Phagozyten den Pseudoxanthomzellen aus Eiterungsherden des Menschen morphologisch ganz ähnlich zu sein schienen, so war es interessant, um diese Analogie noch weiter durchführen zu können, auch die Fettsubstanzen zu identifizieren, welche in beiden Fällen das Protoplasma dieser Zellen ausfüllen. Für die Pseudoxanthomzellen des Menschen ist bekanntlich die doppeltbrechende Eigenschaft der diese Zellen durchsetzenden Fetttropfen besonders charakteristisch, was nach Aschoff (5) u. a. darauf hindeutet, daß diese Tropfen nicht zu den Neutralfetten, sondern in ihrer Haupt-



masse zu den Cholesterinnestern und Cholesteringemischen gehören. In den in Rede stehenden Versuchen ist es mir gelungen, festzustellen, daß auch beim Kaninchen einzelne Makrophagen (Eiterphagozyten) in der Umgebung der Eiterungsherde anisotrope Cholesterinestertropfen enthalten. Das waren unter ihnen vor allem diejenigen Zellen, welche morphologisch auch in ihren sonstigen Eigenschaften den menschlichen sogenannten „Pseudoxanthomzellen" nahestehen. Einzelne Exemplare von doppeltbrechenden Lipoidtropfen kann man allerdings auch in den gewöhnlichen Makrophagen (Eiterphagozyten) feststellen, welche sich von den lediglich etwas spezieller differenzierten, mit regelmäßigen Lipoidtropfen durchsetzten Pseudoxanthomzellen prinzipiell nicht unterscheiden. Man sollte daher annehmen, daß die geschilderten Pseudoxanthomzellen beim Kaninchen ebenso wie beim Menschen (Krompecher) (25) nur eine Abart von Makrophagen (Polyblasten, Eiterphagozyten) des Granulationsgewebes darstellen, welche besonders gern Cholesterinverbindungen in Form von Cholesterinester in sich anhäufen und deswegen in Paralele zu den „Eiterphagozyten" z. B. als „Cholesterinesterphagozyten" bezeichnet werden können.

Wie aus der Literatur hervorgeht, wurden in bezug auf die Entstehung der menschlichen Pseudoxanthomzellen verschiedene Meinungen geäußert und die Frage, ob sie sich aus Fibroblasten, Lymphozyten, Polyblasten etc. bilden, scheint noch ungelöst. Ohne mich auf die Besprechung dieser verschiedenen Möglichkeiten einzulassen, möchte ich lediglich betonen, daß die Frage nach der Entstehung der in Rede stehenden Zellen keine isolierte ist, die allein für sich zu beantworten wäre. Vielmehr geht aus dem oben Gesagten klar hervor, daß diese Frage mit der Frage nach der Entstehung der großen Makrophagen des Granulationsgewebes überhaupt zusammenfällt und daß alle Theorien, die diese Zellen aus jenen oder anderen Stammzellen des Blutes oder des Bindegewebes entstehen lassen, ohne weiteres auch auf die sogenannten Pseudoxanthomzellen anzuwenden sind. Die von mir in einigen Versuchen vorgenommene vitale Färbung wies ebenfalls darauf hin, daß die mit Lipoiden angefüllten und an der Grenze der Eiterungsherde befindlichen Pseudoxanthomzellen nichts anderes sind, als etwas modifizierte



Makrophagen (Polyblasten), da sie wie die Polyblasten die Eigenschaft besitzen, sich intravital zu färben.

Gewiß kann man die Möglichkeit nicht vollständig ausschließen, daß auch die Fibroblasten des Granulationsgewebes in der Umgebung von Abszessen anisotrope Fetteinschlüsse enthalten können, da sie ja auch stets hierbei mit Neutralfetten angefüllt sind. Es ist überhaupt sehr schwer, die Natur der in Rede stehenden Zellen zu bestimmen, wenn sie schon viel Fetttropfen enthalten, welche die typischen morphologischen Eigenschaften des Protoplasmas, z. T. auch des Kerns verdecken, bzw. modifizieren. Nur das Studium der Zellen in früheren Stadien ihrer Entwicklung, wenn sie noch wenig Fetteinschlüsse enthalten, und eine Untersuchung derselben mit intravitalen Färbungsmethoden erlaubt einen Schluß zu ziehen, ob sie zur Makrophagen-(Polyblasten-)gruppe gehören und lediglich mit Tropfen anisotroper Cholesterinfette beladene Makrophagen darstellen.

Wenn die Fetteinschlüsse im Protoplasma der in Rede stehenden Zellen noch nicht zahlreich sind, oder nicht zu den doppelbrechenden Fetten gehören, ist es überhaupt unmöglich, auf Grund morphologischer Merkmale eine besondere Gruppe von Xanthom- bzw. Pseudoxanthomzellen von phagozytierenden Makrophagen des Entzündungsherdes abzutrennen. Sämtliche Makrophagen oder wenigstens eine überraschend große Anzahl von ihnen enthalten auf dem Höhepunkt der Entwicklung entzündlicher eitriger Prozesse, eine mehr oder weniger große Menge von Fetteinschlüssen im Protoplasma, aber nur einige von diesen Zellen werden zu typischen Pseudoxanthomzellen, indem sie im Protoplasma Tropfen von anisotropen Cholesterinfetten anhäufen.

Diese Zellen lagern sich gewöhnlich unmittelbar an der Grenze zwischen dem Granulationsgewebe und den Eitermassen. Da es aber nicht gelingt, zwischen den Eitermassen selbst anisotrope Fetttropfen zu finden, so liegt der Gedanke nahe, daß die betreffenden Fette vielleicht erst im Protoplasma der Phagozyten gebildet werden. Aber auch wenn es sich dabei nur um eine Resorption schon im Eiter vorhandener Cholesterinester handelt, sollten wir wenigstens annehmen, daß die feinsten

Teilchen derselben erst im Protoplasma der Makrophagen auf die Weise zusammengestellt bzw. ausgeschieden werden, daß sie tropfige, flüssig kristallinische Komplexe bilden.

Es ist gewiß unmöglich, an der Hand morphologischer Studien zu entscheiden, welche der beiden angeführten Hypothesen über die Entstehung des doppelbrechenden Cholesterinfettes in den Makrophagen bei Eiterungsprozessen die richtige ist. Wir müssen aber jedenfalls zugeben, daß nicht nur eine Resorption, sondern auch die Bildung von Cholesterinester in den betreffenden Zellen möglich ist, wie es z. B. für die Makrophagen des Peritoneums von Aschoff (7) und Kawamura (22) auch wirklich bewiesen ist.

Mag es sich nur um eine einfache Resorption oder um eine intraplasmatische Bildung der genannten Substanzen handeln, interessant ist jedenfalls, daß sie im Protoplasma der Phagozyten zuerst in Form feinster, kaum sichtbarer anisotroper Körnchen erscheinen und sich allmählich vergrößern. Es ist sehr schwer zu entscheiden, in welchen Bestandteilen des Protoplasmas die Bildung von anisotropen Körnchen vor sich geht, da diese kleinsten Tröpfchen und Körnchen nur im polarisierten Lichte wahrgenommen werden können und bei der Fettfärbung von anderen Fetten nicht sicher zu differenzieren sind. Deswegen konnte man wohl nur per anologiam mit den Ablagerungsbildern von Neutralfetten, mit einem gewissen Recht auch in diesem Fall von einer „granulären Cholesterinestersynthese“ (bzw. Ablagerung) im Sinne Arnolds sprechen.

Wie schon oben erwähnt, nehmen die Makrophagen die typische Form von Pseudoxanthomzellen erst dann an, wenn die Menge der anisotropen Fetteinschlüsse in ihnen recht groß ist. Es ist ohne weiteres klar, daß die besonders ckarakteristische Eigenschaft dieser Zellen — die schaumartige Struktur des Protoplasmas — durch die Anhäufung einer großen Menge von kleinen anisotropen Fetttropfen bedingt ist. Interessant ist, daß diese Tropfen nie zu größeren Tropfen zusammenfließen, wie z. B. die Tropfen von Neutralfett in den gewöhnlichen Fettzellen. Was die Ursache dieser Erscheinung ist, läßt sich unmöglich entscheiden. Vielleicht ist der Grund darin zu erblicken, daß die Tropfen von Cholesterinfetten, wie Kawa-

m u r a (22) angenommen hat, mit dünnen Hüllen anderer Lipoide umgeben sind, wobei diese Hüllen möglicherweise das Zusammenfließen der einzelnen Tropfen verhindern. Andererseits scheint aber die feintröpfige Verteilung des Fettes im Protoplasma überhaupt für die Makrophagen des Granulationsgewebes charakteristisch zu sein, da auch die Neutralfette immer nur in dieser Form in ihnen vorkommen, ohne zu größeren Tropfen zusammenzufließen, wie es in den gewöhnlichen Fettzellen der Fall ist. Es ist wohl möglich, daß auch in diesem Fall das unter pathologischen Bedingungen resorbierte Fett kein reines Neutralfett vorstellt, sondern mehr oder weniger andere morphologisch nicht bestimmbare Beimischungen von Lipoiden enthält, wobei vermutlich das Zusammenfließen der einzelnen Fetttröpfchen durch Bildung von Hüllen verhindert wird, welche bei der Ablagerung von Neutralfetten unter normalen Verhältnissen (z. B. im subkutanen Bindegewebe) fehlen.

Jedenfalls scheint aber der angeführte Unterschied zwischen der großtropfigen Ablagerung der Neutralfette und der kleintropfigen der Cholesterinfette kein prinzipielles durch die Natur der Fette bedingtes Merkmal zu sein, da auch die Cholesterinfette sich manchmal und in manchen Zellen in großtropfiger Form ablagern, so daß A s c h o f f (5) sich berechtigt glaubte, zwei Arten der Cholesterinesterverfettung, eine groß- und eine kleintropfige, zu unterscheiden. In den Polyblasten (= Eiterphagozyten, Pseudoxanthomzellen) findet jedenfalls stets nur eine kleintropfige Ablagerung der Cholesterinester statt, was, wie gesagt, auf Beimischung (bzw. Hüllenbildung) von anderen Lipoiden oder auf nicht näher bestimmbare Eigenschaften des Protoplasmas der Makrophagen selber zurückzuführen ist.

In meinen Versuchen waren die anisotropen Fettropfen innerhalb der Makrophagen in den mittleren Stadien der eitrigen Entzündung stets zu sehen. In den früheren Stadien, wenn noch keine bedeutende Eiteransammlung, bzw. kein Zerfall und Resorption eitriger Massen stattfand, wie auch in den späteren, wenn schon alle Eiterungsprodukte resorbiert waren, konnte man in den Makrophagen lediglich Neutralfetteinschlüsse, aber keine doppeltbrechenden Cholesterinfette finden. Dieser Umstand, sowie die Beobachtung, daß die mit Cholesterin-



fetten gefüllten Makrophagen immer an der Grenze der Eitermassen selbst liegen, führt zu dem Schluß, daß das Auftreten von Cholesterinfetten in den Makrophagen mit der Resorption der Eiterprodukte zusammenhängt. Auf die gleiche Art, wie das von Aschoff (56) und Kammer (21) für die Pseudoxanthomzellen des Menschen durchgeführt wurde, könnte man somit in meinen Versuchen den Prozeß der Entstehung von Cholesterinestereinschlüssen in den Makrophagen auf die Weise erklären, daß beim Zerfall von Eiterkörperchen die in ihnen vorhandenen Cholesterinfette frei und von den Phagozyten direkt aufgenommen werden. Eine derartige direkte Resorption freigewordener Cholesterinfette tritt bekanntlich in den Fällen auf, wo es sich um Zerfall von Geweben handelt, die auch normalerweise reich an Cholesterinfetten sind. Ich denke dabei hauptsächlich an die Untersuchungen von Kawamura (22), Rachmanow (39) und Doinikoff (16), die in der Umgebung von Zerfallsherden von Nervensubstanz stets das Auftreten von mit anisotropen Cholesterinfetten gefüllter Makrophagen (Pseudoxanthomzellen) notiert haben. Alle diese Erscheinungen gehören mit der von mir in der Umgebung von Eiterungsherden experimentell beobachteten Resorption von Cholesterinfetten durch Makrophagen zu der ersten von Aschoff aufgestellten Gruppe xanthomatöser Bildungen, zu den „Pseudoxanthomen", die infolge lokaler Resorption von Cholesterinestern entstehen.

Außer den Cholesterinfetten und stets reichlicher als dieselben sind im Protoplasma der Makrophagen (Eiterphagozyten) bei der eitrigen Entzündung Einschlüsse von neutralem Fett zu finden, was von verschiedenen Autoren erwähnt wurde. Die Frage nach der Entstehung dieser Fetteinschlüsse wird in der Literatur verschieden beantwortet. Nach Maximow (29) scheint dabei nicht nur die lokale Fettresorption eine Rolle zu spielen, sondern auch eine Infiltration der Makrophagen mit dem von außen her zum Entzündungsherde transportierten Fette. Diese Annahme wird bestätigt durch die nächste Gruppe unserer Experimente, zu deren Beschreibung wir uns jetzt wenden wollen.

Die Resultate dieses Teiles meiner Arbeit über die experimentelle Erzeugung von Pseudoxanthomzellen lassen sich folgendermaßen resümieren:



1. Bei der aseptischen, nicht eitrigen Entzündung des subkutanen Bindegewebes findet sich stets eine Fettanhäufung in den Makrophagen (Polyblasten). Eine Ablagerung von anisotropen Cholesterinfetten in diesen Zellen oder eine Bildung von Pseudoxanthomzellen findet dabei nicht statt.

2. Bei experimentell hervorgerufenen eitrigen (septischen und aseptischen) Entzündungsprozessen des subkutanen Bindegewebes belädt sich ein gewisser Teil der Makrophagen nicht nur mit Neutralfetten, sondern auch mit anisotropen Cholesterinestern.

3. Es können sich auf diese Weise auch typische „Pseudoxanthomzellen" bilden. Dieselben sind lediglich als gewöhnliche Makrophagen aufzufassen, welche einige Besonderheiten in der Struktur ihres Protoplasmas (feinschaumiger Bau) aufweisen.

4. Die Entstehung von anisotropen Fetteinschlüssen in den Makrophagen bei der eitrigen Entzündung stellt einen lokalen Resorptionsprozeß von Cholesterinfetten seitens dieser Zellen dar und kann experimentell hervorgerufen, vollkommen in Parallele mit der Bildung des Pseudoxanthoms beim Menschen gestellt werden.

II. Untersuchungen über die xanthelasmaähnlichen Gebilde beim Kaninchen.

1. Einleitung.

Als Xanthelasmen bezeichnet man bekanntlich beim Menschen Ansammlungen von Xanthomzellen, die mit anisotropen Cholesterinfetten angefüllt sind und durch lokale Speicherung von Cholesterinverbindungen bei allgemeiner Steigerung des Cholesteringehaltes im Organismus entstehen. Ohne in eine Besprechung älterer Theorien über die Entstehung und Natur der Xanthelasmen einzugehen, die vor kurzem in der Arbeit von Chvostek (14) zusammengestellt und einer Kritik unterzogen wurden, möchte ich nur die neueren diesbezüglichen Ansichten ganz kurz besprechen, auf Grund derer meine Versuche angestellt wurden. Im Jahre 1906 zeigte Stoerk (42), daß die in den Xanthomzellen vorhandenen Fettsubstanzen keine gewöhnlichen Fette, sondern anisotrope Lipoide sind. Da anderer-



seits die Xanthelasmen stets bei jenen Erkrankungen vorkommen, die mit einer Steigerung des Lipoid- bzw. Cholesteringehalts im Organismus einhergehen, lag der Gedanke nahe, daß die Xanthelasmen eine lokale Speicherung dieser Cholesterinverbindungen durch Bindegewebszellen vorstellen — eine Vermutung, die zuerst von Pinkus und Pick (37) ausgesprochen, dann von Aschoff (5, 6) und Kammer (21), Chauffard (12, 13), Chvostek (14) u. a. bestätigt wurde.

Besonders wichtig für die Begründung dieser Theorie wurde bekanntlich die Feststellung der Tatsache, daß die in Xanthelasmen auftretenden Fettsubstanzen nicht zu den Neutralfetten, sondern zu den Cholesterinestern gehören, die in Form kleiner Tropfen charakteristische Bestandteile der Xanthomzellen bilden. Die Zusammensetzung dieser kleinen doppeltbrechenden Fetttropfen in den Xanthomzellen, wie im Organismus überhaupt aus Cholesterinfetten, bzw. Cholesterinestermischungen wurde von Aschoff (5), Kawamura (22) u. a. festgestellt. Außerdem gelang es auch auf chemischem Wege (Pringsheim (38) Cholesterinester in den Xanthelasmen in großen Mengen nachzuweisen, was das Ergebnis der morphologischen Untersuchungen wesentlich unterstützt hat.

Im Blute wurde bei Fällen von Xanthom eine Vermehrung des Cholesteringehalts durch Chauffard und Laroche (13) festgestellt, was in Verbindung mit den früheren Angaben über die Vermehrung des Cholesteringehaltes im Blute bei allen Erkrankungen, welche sich überhaupt oft mit Xanthombildung kombinieren (chron. Ikterus, Diabetes), einen wichtigen Beweis für die „Cholesteringenese" der Xanthelasma lieferte.

Infolge der veränderten Anschauungen über die Entstehung der Xanthelasmen wurde auch die ältere auf sekundären, z. T. klinischen Merkmalen begründete Klassifikation der Xanthomgebilde von Aschoff (5, 6) und Kammer (21) durch eine neue ersetzt, in welcher die Xanthelasmen von den Pseudoxanthomen und den echten Xanthomen scharf getrennt und in dem oben besprochenen Sinne, d. h. als lokale Cholesterinablagerungen bei allgemeiner Steigerung des Cholesteringehaltes im Organismus, definiert wurden.

Außer der Steigerung des Cholesteringehaltes sollen aber



nach Angaben mancher Autoren bei der Genese von Xanthelasmen auch andere Momente mitwirken, die vor allem die typische Lokalisation der Xanthelasmen bedingen. Vor allem kommen dabei direkte mechanische Einflüsse aller Art, lokale Entzündungsprozesse usw. in Betracht (Chauffard). Chwostek (14) nimmt an, daß das Auftreten einer Cholesterininfiltration der Kutiszellen bei Xanthelasmabildung eine „Dekonstitution" der Zellen voraussetzt, wobei diese allerdings rein hypothetische „Dekonstitution" durch nervöse Einflüsse infolge einer Störung im Bereiche des sympathischen Systems zu suchen ist. Ohne die Möglichkeit des Vorhandenseins solcher kombinierten Einflüsse verneinen zu wollen, welche eine Bildung von Xanthomzellen zur Folge haben könnten, muß ich doch die rein spekulative Natur dieser Anschauung hervorheben. Dagegen scheinen die Anschauungen, welche direkten mechanischen Einflüssen eine Rolle bei der Entstehung von Xanthelasmen zuschreiben, auf unzweifelhafte klinische Beobachtungen sich zu stützen. Es seien an dieser Stelle beispielsweise nur die Fälle von Chauffard und Laroche (13) erwähnt, wo im direkten Anschluß an Einwirkung von mechanischen bzw. entzündungserregenden Momenten auf die Haut an den entsprechenden Stellen Xanthelasmen sich entwickelt haben.

Wie aus den Literaturangaben zu ersehen ist, sollen nach neueren Anschauungen bei der Entstehung der Xanthelasmen zwei Momente die Hauptrolle spielen, nämlich eine Vermehrung des Cholesteringehaltes im Organismus und eine lokale Schädigung der Gewebe, welche die Ansammlung von Cholesterinverbindungen unter Bildung von Xanthomzellen an der geschädigten Stelle hervorruft. Diese beiden Momente gehören zu der Katogorie jener Erscheinungen, welche auch experimentell erzeugt werden können: eine lokale, z. B. mechanische Schädigung und die darauf folgende entzündliche Reaktion im Gewebe — es handelt sich hier hauptsächlich um das subkutane Bindegewebe — ist leicht durch Einführung von Ligaturen, kleinen Fremdkörpern usw. hervorzurufen.

Etwas schwieriger ist die Erfüllung der zweiten Bedingung, der dauernden Erhöhung des Cholesteringehaltes im Organismus. Wie aber die früheren Experimente (Anitschkow und Cha-



latow [1]) gezeigt haben, gelingt es, auch diese Bedingung bei den Kaninchen zu schaffen, indem man die Tiere längere Zeit hindurch mit reinem Cholesterin oder mit einer cholesterinreichen Nahrung (Eigelb) füttert. Bei solchen Tieren kommt es stets zur Entstehung von Cholesterin- resp. Cholesterinesterablagerungen in den inneren Organen unter Entwicklung verschiedener pathologischer Veränderungen.

In der letzten Zeit wurden von Wacker und Hueck (45) ähnliche Versuche auch in Verbindung mit einer chemischen Bestimmung des Cholesteringehaltes im Blut der Versuchstiere ausgeführt, wobei die Steigerung der Cholesterinmenge im Blute bei Cholesterinfütterung sich als sehr bedeutend erwies, was auch den Angaben von Rothschild (40) entspricht. Auf diese Weise war die Möglichkeit gegeben, an unserem Versuchsmaterial die beiden Bedingungen zu schaffen, welche nach den bestehenden Anschauungen zur Entwicklung von Xanthelasmen führen. Um die Richtigkeit dieser Anschauungen zu prüfen, habe ich im Freiburger Pathologischen Institut eine Reihe von Experimenten ausgeführt, deren Hauptresultate ich in einer vorläufigen Mitteilung bereits veröffentlicht habe (3). Da aber viele Einzelheiten der histologischen Veränderungen sowie der Versuchsanordnung in diesem kurzen Aufsatze nicht erwähnt wurden, halte ich es als notwendig, dieselben genauer zu erörtern.

Aus dem oben Gesagten geht klar hervor, daß bei meinen Versuchen zur Erzeugung örtlicher Ablagerungen von Cholesterinverbindungen die Kaninchen erstens cholesterinisiert, d. h. längere Zeit mit Cholesterin gefüttert, zweitens lokalen mechanisch wirkenden Faktoren ausgesetzt werden mußten.

2. Material und Methodik der Untersuchung.

Zwecks Fütterung der Versuchstiere mit Cholesterin wurde dasselbe (von E. Merck bezogen) zuerst in Sonnenblumen- oder Olivenöl unter Erwärmung aufgelöst, und nach Abkühlen der Lösung durch einen Gummikatheter in den Magen injiziert. Einige Tiere wurden nicht mit reinem Cholesterin, sondern mit einer cholesterinreichen Nahrung (mit in Milch verrührtem Hühnereigelb) gefüttert. Die Fütterung geschah täglich im Laufe von 2—3 Monaten (genauere Angaben darüber siehe in den Versuchsprotokollen). Man müßte annehmen, daß nach dieser Zeit



die Versuchstiere genug cholesterinisiert seien, was aus einem Vergleich mit unseren früheren Versuchsresultaten ebenso wie aus den Cholesterinbestimmungen im Blute solcher Tiere (Arbeiten von Wacker und Hueck (45) und von Rothschild) (40) hervorgeht. Außerdem konnte man bei diesen Tieren Ablagerungen von Cholesterinfetten in den inneren Organen finden. Damit war also die erste Bedingung, die Vermehrung des Cholesteringehaltes im Organismus erfüllt. Um die zweite Bedingung zu schaffen, d. h. eine dauernde lokale Reizung des subkutanen Bindegewebes zu erzeugen, habe ich an den auf die beschriebene Weise erwähnten Kaninchen kleine sterile, ca. 1 *cm* lange und $^1/_2$ *cm* breite Fremdkörper, eventuell Röhrchen aus getrocknetem Zelloidin unter die Haut eingeführt. Die Fremdkörper samt dem umgebenden Gewebe wurden in verschiedenen Zeitabschnitten herausgeschnitten und nach denselben Methoden untersucht, welche auch in der ersten Gruppe meiner Versuche angewandt wurden. Die Tiere wurden auch nach der Einführung von Fremdkörpern bis zum Ende des Versuchs täglich ständig auf die oben beschriebene Weise mit Cholesterin resp. mit Eigelb gefüttert.

Die Versuchsanordnung in den einzelnen Experimenten ist aus folgenden kurzen Protokollen zu ersehen.

Versuch Nr. 1: Graues männliches Kaninchen. Körpergewicht am Anfang des Versuchs 850, am Ende 1100 *g*. Wurde 78 Tage lang mit Cholesterin (in Sonnenblumenöl gelöst) gefüttert. Die tägliche Cholesterindose betrug meistens 0·4 *g*. Es wurden im ganzen 31·5 *g* Cholesterin eingeführt. Am 38., 52. und 59. Tage des Versuchs wurden kleine sterile Fremdkörper in das Unterhautgewebe (am Rücken) eingeführt (Zelloidinstückchen), die nach 42, 28 und 21 Tagen nach der Einführung untersucht wurden.

Versuch Nr. 2: Graues männliches Kaninchen. Gewicht 1120 und 2420 *g*. Gesamtdauer des Versuchs: 149 Tage. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins 58·2 *g* (in Sonnenblumenöl gelöst). Tägliche Cholesterindose meistens 0·4 *g*. Am 49. und 56. Tage des Versuchs wurden sterile Fremdkörper (Zelloidinstückchen) in das subkutane Bindegewebe eingeführt und samt dem umliegenden Gewebe nach 100 und 93 Tagen nach der Einführung untersucht.

Versuch Nr. 3: Graues Männchen. Gewicht 1200—1720 *g*. Dauer des Versuchs 152 Tage. Gesamtmenge des verfütterten Cholesterins — 59·2 *g*. Tägliche Cholesterindose — 0·4 *g* (manchmal 0·5—0·6). Am 48. und 62. Tage wurden sterile Zelloidinfremdkörper in die Subkutis des Rückens eingeführt. Die Untersuchung der Entzündungsherde geschah nach 108 und 90 Tagen nach der Einführung von Fremdkörpern.

Versuch Nr. 4: Weißschwarzes Weibchen. Gewicht 850—1590 *g*. Dauer des Versuchs 85 Tage. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins (in Sonnenblumenöl) 34·7 *g*, tägliche Dose — 0·4 *g*. Die Fremdkörper (sterile Zelloidinstückchen) wurden am 37., 45., 59., 81., 83. und 84. Tage des Versuchs eingeführt und nach 48, 40, 26, 4, 2 und 1 Tag. nach der Einführung untersucht.



Versuch Nr. 5: Graues Weibchen. Körpergewicht 2370—3020 *g*. Wurde 114 Tage lang mit Cholesterin (im Olivenöl gelöst) gefüttert, Tägliche Dose des verfütterten Cholesterins — 0·4 *g* (manchmal 0·3 und 0·5 *g*), Gesamtmenge desselben — 42·4 *g*. Die Einführung von Fremdkörpern (sterile Zelloidinstückchen) geschah am 38. und 43. Tage des Versuchs, die Untersuchung der Entzündungsherde wurde nach 86 und 81 Tagen nach der Einführung von Fremdkörpern vorgenommen.

Versuch Nr. 6: Schwarzes Männchen. Gewicht 1150--1990 *g*. Dauer des Versuchs — 90 Tage. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins (im Olivenöl) 33·9 *g*, tägliche Dose — 0·4 *g*. Die Einführung von Fremdkörpern (sterile Zelloidinstückchen) fand am 41., 56., 63., 70., 77., 88. Tage des Versuchs statt, die Untersuchung der Entzündungsherde nach 49, 34, 27, 20, 13 und 2 Tagen nach der Einführung.

Versuch Nr. 7: Graues Männchen. Gewicht 1520—2150 *g*. Wurde 79 Tage lang mit Eigelb gefüttert (je 1—2 Eigelb täglich). Die Fremdkörper wurden am 62., 69., 76. Tage des Versuchs eingeführt (in das subkutane Bindegewebe des Rückens) und nach 17, 10 und 3 Tagen untersucht.

Versuch Nr. 8: Schwarzes Weibchen. Gewicht 1640—2250 *g*. Dauer des Versuchs 96 Tage. Bekam täglich je 1—2 Eidotter. Die Fremdkörper (sterile Zelloidinstückchen) wurden am 62., 69., 83. Tage des Versuchs eingeführt und nach 34, 27 und 13 Tagen samt dem umliegenden Gewebe untersucht.

Versuch Nr. 9: Graues Männchen. Gewicht 2000—2250 *g*. Dauer des Versuchs 137 Tage. Bekam täglich 1—2 Dotter. Einführung von sterilen Zelloidinstückchen am 75., 82., 89., 110., 135. Tage des Versuchs, Untersuchung desselben und der Entzündungsherde nach 62, 55, 48, 27 und 2 Tagen nach der Einführung.

Aus den angeführten Versuchsprotokollen ersieht man, daß von mir im ganzen 32 sterile Fremdkörper mit dem umgebenden Bindegewebe untersucht wurden, und zwar an Kaninchen, die einen künstlich vermehrten Cholesteringehalt des Organismus hatten. Der Zeitraum zwischen der Einführung der Fremdkörper und dem Herausschneiden derselben betrug 1—100 Tage.

Die Resultate der Untersuchung waren folgende:

3. Frühstadien der Fremdkörperentzündung bei Cholesterin-Kaninchen.

In den frühesten Stadien nach Einführung der Fremdkörper findet man bei Cholesterin-Kaninchen in dem umgebenden Bindegewebe die bekannten Reaktions- bzw. Exsudations-



prozesse, die auch an gewöhnlichen Kaninchen zu beobachten sind (Ödem, Leukozytenansammlung, Auftreten phagozytierender Zellen-Polyblasten). In diesen Stadien gelingt es nicht etwaige Differenzen in dem morphologischen Bild der Entzündungsreaktion bei cholesteringemästeten Kaninchen und dem bei normalen Kaninchen zu finden. Am zweiten Tage der Entzündung beginnen hier und dort die Proliferationserscheinungen seitens der Fibroblasten. Hier wie dort befinden sich überall im Entzündungsfelde größere und kleinere Phagozyten (Makrophagen), welche die intravitalen Farbstoffe speichern, was ich an cholesteringemästeten Kaninchen beobachtet habe, welche einige Tage vor dem Tode Karmin oder Trypanblau intravenös injiziert erhielten.

In den betreffenden früheren Stadien der Entzündung weisen diese Makrophagen der Cholesterintiere noch keine Besonderheiten auf. Die Makrophagen sind bekanntlich (näheres siehe bei Maximow (29), Kiyono (24) u. a.) größere und kleinere amoeboide Elemente mit dunklem, retikulärem, mit Einschlüssen beladenem Protoplasma, einem gut entwickelten Mikrozentrum und einem dunkleren oder helleren, ovalem oder nierenförmigem, gewöhnlich an die Peripherie der Zelle gedrängten Kern. Es liegt nicht in meiner Aufgabe, die Frage nach der Entstehung dieser Zellformen, die bekanntlich Veranlassung zu verschiedenen Kontroversen gegeben hat, zu erörtern. Für den Zweck der vorliegenden Arbeit ist nur die Feststellung der Tatsachen wichtig, daß in den früheren Stadien der Entzündung bei den Cholesterin-Kaninchen diese Zellen sich in keiner Weise von den entsprechenden Entzündungsformen unterscheiden, die bei gewöhnlichen Kaninchen bekannt geworden sind. Der Unterschied zwischen den gewöhnlichen und den Cholesterin-Kaninchen beginnt sich in den Stadien geltend zu machen, wo größere Mengen von Fetteinschlüssen in den Granulationszellen sich sammeln.

4. Mittlere Stadien der Entzündung.

Wie es schon aus der Literatur bekannt ist, und in dem ersten Teil der vorliegenden Arbeit genauer verfolgt wurde, unterliegen in gewissen Stadien der Entzündung viele Granu-



lationszellen einer Infiltration durch Fettsubstanzen, die in der Form von zahlreichen tropfigen Einschlüssen in ihnen auftreten. Ich habe bei der Beschreibung dieses Prozesses die Frage offen gelassen, ob es sich dabei wirklich in erster Linie um eine Infiltration der genannten Zellformen mit Fett, oder auch um eine fettige Degeneration derselben handelt. Wichtig ist jetzt für uns nur die Tatsache, daß diese „Infiltration" bei den gewöhnlichen (nicht mit Cholesterin gefütterten) Kaninchen eine vorübergehende Erscheinung vorstellt, da im Narbenstadium relativ wenig Fett in den Zellen des Narbengewebes zu finden war. Zweitens ist nochmals hervorzuheben, daß sämtliche Fetttropfen in diesem Fall (bei aseptischer Entzündung) zu den neutralen isotropen Fetten gehörten.

Wenn man die entsprechenden Entzündungsstadien bei den mit Cholesterin gefütterten Kaninchen untersucht, findet man ebenfalls zahlreiche Fetteinschlüsse in den Makrophagen und zum Teil auch in den Fibroblasten, die sich von den Makrophagen durch ihre langgezogene, verästelte Form, ihren regelmäßigen, ovalen, blassen Kern und durch ihr negatives Verhalten zu den vitalen Farbstoffen unterscheiden lassen. Die Makrophagen erscheinen in diesen Stadien meist als große rundliche Elemente mit reichlich entwickeltem Protoplasma, das eine enorme Menge verschiedener Einschlüsse, Vakuolen, Kernreste auch Fetttropfen enthält. Unter diesen Einschlüssen sind in den Stadien von 4—10 Tagen die Fetttröpfchen in überwiegender Menge zu finden. Bei den Cholesterin-Kaninchen scheinen sie noch viel zahlreicher zu sein als bei den Kontrollkaninchen. Die Mehrzahl der Makrophagen ist dabei vollgepfropft mit zahlreichen, ziemlich regelmäßigen Fetttropfen, in den Fibroblasten sind sie nie so zahlreich, obwohl ganz konstant zu finden.

Bei den in Rede stehenden, mit Cholesterin gefütterten Kaninchen besteht die Mehrzahl der Tropfen im Unterschied zu den anderen Tieren stets aus anisotropen Fetten. Im polarisierten Lichte erscheinen die betreffenden Fetttropfen als doppeltbrechend, die zwischen gekreuzten Nikols schwarze Kreuzfiguren zeigen. Bei der Erwärmung verschwindet diese doppeltbrechende Eigen-

schaft der Fetttropfen, tritt aber bei dem nachfolgenden Abkühlen wieder auf. Nach Formalinfixierung wandeln sich die Tropfen in nadelförmige Kristalle um, die beim Erwärmen schmelzen und nach Abkühlen sich in die typischen doppeltbrechenden Tropfen zurückverwandeln. Die färberischen Reaktionen der betreffenden Fetttropfen waren folgende: orangegelbe Färbung mit Sudan III, rosaviolette mit Nilblausulfat, schwarze mit Chromhämatoxylin nach Dietrich.

Die angeführten physikalischen Eigenschaften, eben so wie die färberischen Reaktionen sind, wie Aschoff und Kawamura festgestellt haben, charakteristisch für Cholesterinnester und Cholesteringemische. Es zeigte sich also, daß bei den mit Cholesterin gemästeten Kaninchen die in Rede stehenden Zellformen (in erster Linie die Makrophagen) des Granulationsgewebes nicht nur Neutralfett, sondern auch große Mengen von Cholesterinfetten enthalten. In den früheren Stadien erscheinen dabei nur einzelne Tropfen als doppeltbrechend und die Mehrzahl der tropfigen Einschlüsse in den Makrophagen besteht noch aus isotropem Neutralfett. Allmählich wird aber die Zahl der anisotropen Fetttropfen immer größer und am 5.—7. Tage der Entzündung bei Cholesterinkaninchen sind solche Tropfen gewöhnlich schon zahlreicher als die Neutralfetttropfen.

Die beschriebenen, mit anisotropen Cholesterinfetttropfen überfüllten Makrophagen, stellen somit nichts anderes dar, als gewöhnliche Makrophagen des Granulationsgewebes, die nur nicht Neutralfetttropfen, sondern Cholesterinfetttropfen enthalten. Das ist ein wichtiges Merkmal, welches diese Zellen der Gruppe der Xanthomzellen näher bringt. Morphologisch sind es aber streng genommen noch keine richtigen Xanthomzellen, wie sie so typisch beim Menschen beschrieben wurden. Erstens enthalten noch viele dieser cholesteringemästeten Makrophagen außer anisotropen Fetten noch andere Einschlüsse, Kernreste, rote Blutkörperchen, isotrope Fetttropfen usw. An Schnitten, die mit Alkohol bearbeitet und in Kanadabalsam eingeschlossen wurden, zeigen diese Zellen ferner noch keine so regelmäßig feinwabige Struktur des Protoplasmas, wie sie den echten Xanthomzellen eigen ist. Schließlich sind die in Rede stehenden Makrophagen noch nicht so weit abgerundet, d. h. sie haben



noch keine so regelmäßigen und scharfen Konturen wie die Xanthomzellen. Ihr Protoplasma ist ziemlich unregelmäßig konturiert, was noch als Zeichen ihrer Wanderungsfähigkeit gelten kann.

Untersuchen wir aber die späteren Stadien der Entzündung bei den Cholesterinkaninchen, so finden wir unter den mit Fettsubstanzen angefüllten Makrophagen Exemplare, die den echten Xanthomzellen schon viel näher stehen als die soeben beschriebenen Formen. Das sind rundliche Zellen, welche regelmäßig konturiert sind, und ein feinschaumiges Protoplasma haben, das keine oder fast keine anderen Einschlüsse als kleine anisotrope Cholesterinfetttropfen enthält. Die Menge der letzteren scheint in diesem Entzündungszustande noch größer zu sein als in den früheren Stadien und allmählich sind alle Makrophagen z. T. auch die Fibroblasten (Fig. 9) mit anisotropen Fetttropfen gefüllt. Das ist ein Bild, das schon dem des menschlichen Xanthomzellengranuloms bzw. des Xanthelasmas schon sehr nahe kommt. Im Narbenstadium des Prozesses wird diese Ähnlichkeit noch größer.

5. Späteste Stadien der Entzündung.

In diesen Stadien ist das Strukturbild des Narbengewebes in der Umgebung von in das subkutane Bindegewebe eingeführten Fremdkörpern etwa folgendes (Fig. 3 und 8): Die Kapsel, welche die Fremdkörper umhüllt, besteht aus faserigem Bindegewebe, das viele neugebildete Gefäße besitzt. Überall zwischen den Fasern sieht man längliche oder ovale, blasse Kerne der Fibroblasten, deren Protoplasma undeutlich ist. Viel zahlreicher als diese Zellen sind andere Zellformen, welche in großen Massen zwischen den Bindegewebsfasern liegen. Das sind große rundliche helle Zellen mit einem fein und regelmäßig vakuolisierten schaumartigen Protoplasma, das regelmäßig und scharf konturiert ist (Fig. 4 und 10). Der Kern befindet sich in der Mitte oder ist etwas nach der Peripherie der Zelle gedrängt. Er ist blaß, scharf konturiert, mit 1—2 Kernkörperchen. Die Konturen des Kernes sind bei vielen Zellen unregelmäßig. Bei manchen Zellen sind die Kerne ganz homogen dunkel, pyknotisch. An mit Sudan gefärbten Gefrierschnitten sieht man, daß



die fein schaumige Struktur der in Rede stehenden Zellen durch zahlreiche feintröpfige Fetteinschlüsse bedingt ist. Das ist dabei fast ausschließlich anisotropes Fett (Fig. 11 und 12), das alle für die Cholesterinester charakteristischen färberischen und physikalischen Reaktionen zeigt. Außer diesen Fetteinschlüssen enthalten viele dieser Zellen noch andere Einschlüsse in Form einzelner gelblicher Körnchen oder Klümpchen, die zwischen den Fetttröpfchen liegen. Diese Pigmentkörnchen haben meistens eine positive Eisenreaktion gegeben. Außerdem haben sich manchmal bei dieser Reaktion auch die feinen Protoplasmafäden zwischen den Fetttropfen diffus blau gefärbt.

Interessant war die Eigenschaft der beschriebenen Zellen, sich in größeren Haufen zu gruppieren, besonders längs der Gefäße. Dank der Anwesenheit solcher Haufen charakteristischer Zellen, sowie zahlreicher einzelner Exemplare derselben, hatte die bindegewebige Kapsel in der Umgebung des Fremdkörpers einen ganz eigenartigen Bau. In einigen Versuchen, wo die Anhäufung der beschriebenen Zellen besonders reichlich war, bildeten sie den Hautbestandteil des Bindegewebes in der Umgebung der Fremdkörper, so daß die anderen Bestandteile desselben (Fasern, Fibroblasten) gänzlich zurücktraten.

Wenn wir die angeführte Beschreibung der großen mit anisotropen Fetten erfüllten Zellen, deren Entstehung von mir experimentell hervorgerufen wurde, mit den Beschreibungen der Xanthomzellen des Menschen vergleichen, wird es uns nicht schwer, uns von der Identität der beiden Zellarten zu überzeugen. Diese Identität bezieht sich auf die drei wichtigsten Merkmale: Auf die Morphologie dieser beiden Zellarten, die chemische Beschaffenheit der für sie so charakteristischen Einschlüsse und die Art der Entstehung dieser Zellen durch eine Kombination von allgemeinen (Hypercholesterinämie) und lokalen Faktoren. Auf diese Weise kommen wir zum Schluß, daß bei unseren Cholesterinkaninchen als Folge einer Vermehrung des Cholesteringehaltes im Organismus sich an den Stellen lokaler Reizwirkung Anhäufungen echter Xanthomzellen gebildet haben, ein Prozeß, welchen man mit vollem



Recht in Parallele mit dem Prozesse der Xanthelasmaentwicklung beim Menschen stellen kann.

Die beschriebenen Eigentümlichkeiten der bindegewebigen Kapsel in der Umgebung von Fremdkörpern bleiben bei den Cholesterin-Kaninchen sehr lange Zeit bestehen. In den spätesten von mir untersuchten Stadien (80 bis 100 Tage nach Einführung der Fremdkörper) waren die Xanthomzellenhaufen immer noch sehr zahlreich, so daß man in diesen Fällen von einer chronischen lokalen Infiltration des Bindegewebes mit Xanthomzellen sprechen könnte.

Außer der Anwesenheit zahlreicher Xanthomzellen zeigte in meinen Versuchen das Bindegewebe in der Umgebung der Fremdkörper bei Cholesterinkaninchen keine Besonderheiten. Einzelne anisotrope Fetttropfen konnte ich auch in den Fibroblasten konstatieren, aber sie waren da nie so zahlreich, wie in den Xanthomzellen.

6. Über Morphologie und Genese der Xanthomzellen beim Kaninchen.

Bevor ich zur Beschreibung meiner weiteren Beobachtungen übergehe, möchte ich noch einige Tatsachen betreffs der Morphologie und Genese der Xanthomzellen besprechen. Wie schon erwähnt, zeigten die von mir experimentell erzeugten Xanthomzellen alle morphologischen Eigenschaften, die auch den Xanthomzellen des Menschen eigen sind. Am charakteristischesten für diese Zellen ist bekanntlich die feinwabige Struktur ihres Protoplasmas, die ihrerseits durch die Anwesenheit zahlreicher Tropfen von anisotropen Cholesterinfetten bedingt ist, ein Merkmal, das außerordentlich schön auch bei den Cholesterin-Kaninchen ausgesprochen war.

Außer den anisotropen Fetttropfen erwähnen viele Autoren auch noch das Vorhandensein von Pigmentkörnchen in den Xanthomzellen des Menschen, welche eventuell die Eisenreaktion geben. Ebensolche Körnchen konnte ich oft auch in den experimentell erzeugten Xanthomzellen finden. Weiter die Form der Zellen, das Verhalten des Kerns, die Neigung zur Bildung größerer Gruppen und Strängen von Zellen, das sind bekanntlich Eigenschaften, welche für die Xanthomzellen des Menschen



typisch sind und welche auch an unseren experimentellen Xanthomzellen sehr deutlich zu sehen waren. Alle diese Tatsachen sprechen entschieden für die vollkommene morphologische Identität der in unseren Versuchen erzeugten Xanthomzellen mit den Xanthomzellen des Menschen.

Was die Natur der Xanthomzellen bei Xanthelasmen anbetrifft, so sind in dieser Beziehung die verschiedensten Meinungen ausgesprochen worden. Einige Autoren lassen sie aus den Fibroblasten, andere aus den Endothelzellen usw. entstehen. Aus dem oben Angeführten geht hervor, daß die Xanthomzellen beim Kaninchen in den frühesten Stadien ihrer Entstehung nichts anderes vorstellen als Makrophagen, welche sich allmählich mit anisotropen Fetttropfen mehr und mehr beladen. Je größer die Anzahl dieser Tropfen wird, desto mehr nähern sich diese Zellen dem Typus der Xanthomzelle und werden schließlich wirklich zu typischen Xanthomzellen. Somit kann man auf Grund der Beobachtung von verschiedenen Entwicklungsstadien der Xanthomzellen die Frage nach der Natur derselben folgendermaßen beantworten: Die Xanthomzellen sind gewöhnliche Makrophagen (Polyblasten, Histiozyten), wie sie bei den entzündlichen Prozessen auftreten, die sich nur etwas eigenartig differenziert haben.

Daraus geht klar hervor, daß die Frage nach der Entstehung der Xanthomzellen, ebenso wie wir es für die Pseudoxanthomzellen angeführt haben, mit der Frage nach der Entstehung der Makrophagen überhaupt zusammenfällt. Da aber über diese Frage bis jetzt noch Meinungsverschiedenheiten bestehen, muß auch die Frage der Genese der Xanthomzellen als sehr strittig bezeichnet werden. Man könnte für die Xanthomzellen dieselben Entstehungsmöglichkeiten in Betracht ziehen wie für die Makrophagen.

Der Prozeß der Umbildung von Makrophagen zu Xanthomzellen ist leicht verständlich. Aus den Bedingungen unserer Versuche und aus einem Vergleich der Resultate derselben mit den Resultaten von Kontrollversuchen (Entzündungsprozesse bei Kaninchen, welche mit Cholesterin nicht gefüttert wurden) geht klar hervor, daß die lokale Anhäufung von anisotropen Cholesterinverbindungen in den Makrophagen des Bindegewebes

als eine direkte Folge des vermehrten Cholesteringehaltes des Organismus betrachtet werden muß. Es handelt sich also in diesen Fällen unzweifelhaft um eine Infiltration der Makrophagen mit Cholesterinverbindungen, oder, mit anderen Worten, um eine lokale Speicherung von Cholesterinfetten seitens der Makrophagen.

In welcher Form die Cholesterinfette den Makrophagen zugeführt werden, ist schwer zu sagen. Dabei kommen wieder die beiden schon im ersten Teil dieser Arbeit erwähnten Möglichkeiten in Betracht. Einerseits ist es möglich, daß das Cholesterin, welches aus dem Darm resorbiert wird und in Form einer feinsten Emulsion mit Neutralfett im Organismus zirkuliert, zum Teil erst in dem Protoplasma der Makrophagen selbst esterisiert wird. Wir wissen nämlich, daß die Makrophagen diese Eigenschaft nach der Einspritzung von Cholesterinlösungen, Cholesterinestertropfen in sich abzulagern in gewissem Grade besitzen (Versuche von Aschoff) (7). Andererseits ist es auch möglich, daß das per os eingeführte Cholesterin zum Teil bereits in dem Darm bzw. in den Lymphdrüsen des Mesenteriums, in der Leber usw. esterisiert und in den Makrophagen in flüssig-kristallinischer Form nun abgelagert wird. Jedenfalls hat der Prozeß dieser Ablagerung einen progressiven Verlauf und führt zu einer vollständigen Infiltration des Protoplasmas der Makrophagen mit typischen anisotropen Fetttropfen.

Die Frage nach der Konstitution derselben und den Umstand, daß sie nicht in größeren Tropfen zusammenfließen, habe ich schon früher erörtert. Hier will ich nur hervorheben, daß alle später hervortretenden morphologischen Eigenschaften der mit Cholesterinfetten infiltrierten Makrophagen von dieser primären Infiltration direkt abhängig sind. Aus den Resultaten der Kontrollversuche geht hervor, daß es bei der aseptischen Entzündung bei Kaninchen, welche mit Cholesterin nicht gefüttert waren, niemals zur Bildung von Xanthomzellen kommt, während auch bei der aseptischen Entzündung die Makrophagen konstant eine ziemlich große Menge Neutralfett enthalten. Die Aufnahme von Cholesterinfetten und ihre feintropfige Ausscheidung im Protoplasma der Makrophagen führt zu einer

Aufblähung der Zelle, zur Bildung der typischen feinwabigen Struktur des Protoplasmas usw. Die Infiltration mit Cholesterinestern bedingt also auch alle anderen morphologischen Eigenschaften der Xanthomzellen.

Die Anwesenheit von Pigmentkörnchen, welche z. T. die Eisenreaktion geben, kann man leicht erklären, wenn man den Umstand ins Auge faßt, daß diese Zellen in den früheren Entzündungsstadien als energische Phagozyten fungiert haben, und unter anderen Einschlüssen auch zahlreiche Erythrozyten und ihre Zerfallsprodukte enthalten. Man kann demnach die in Rede stehenden Pigmentkörnchen im Protoplasma der Xanthomzellen als Blutpigmentkörnchen betrachten, als Zeichen ihrer früheren phagozytären Tätigkeit.

Wie oben beschrieben, werden in den Phagozyten der Cholesterin-Kaninchen allmählich immer größere Mengen von Fetttropfen angesammelt. Der Kern, der früher ziemlich regelmäßige Konturen hatte, wird dabei zackig, indem die anliegenden Fetttropfen Einbuchtungen in seiner Oberfläche hervorrufen. In der letzten Zeit hat Krompecher (26) besonders auf diese Form der Kerne in den Xanthomzellen der Nieren beim Menschen aufmerksam gemacht. Er schreibt dabei den zackenartigen Vorsprüngen an der Oberfläche der Kerne in den Xanthomzellen eine besondere Bedeutung zu. Die Spitzen solcher Vorsprünge sollen sich von den Kernen isolieren und im Protoplasma sich in Pigmentkörnchen umwandeln. Ich konnte an meinen Präparaten diesen Prozeß nicht verfolgen. Die Einbuchtungen an der Kernoberfläche der Xanthomzellen und die zackigen Vorsprünge zwischen diesen Einbuchtungen sind, meiner Meinung nach, am einfachsten durch den Druck von Fetttropfen zu erklären, welche das ganze Protoplasma der Xanthomzellen erfüllen. Eine ganz analoge Erscheinung ist bekanntlich an den Zellen der Talgdrüsen der menschlichen Haut stets zu beobachten, welche bei starker Anhäufung von Fetttropfen in ihrem Protoplasma gezackte unregelmäßige Kerne zeigen.

Die Eigenschaft der Xanthomzellen, sich in Form von Strängen und Haufen zu gruppieren, kann man am besten durch die Natur dieser Zellen erklären. Diese Gruppierung



ist nämlich eine Eigenschaft, die nach Maximow (29) den Makrophagen (Polyblasten) in den späteren Stadien der Entzündung überhaupt eigen ist. Da aber die Xanthomzellen nichts anderes als eigenartig differenzierte Cholesterinverbindungen speichernde Makrophagen sind, so ist ihre Eigenschaft, Stränge und Gruppen zu bilden, ohne weiteres erklärlich.

In den späteren von mir untersuchten Stadien der Entzündung sind schließlich auch zerfallende Xanthomzellen zu finden, welche pyknotische Kerne und undeutliche Konturen des Zelleibes aufweisen. Solche zerfallende Xanthomzellen sind auch beim Menschen beobachtet worden.

7. Über die eitrige Entzündung bei den Cholesterinkaninchen.

Aus allen angeführten Beobachtungen geht hervor, daß die Xanthomzellen ganz charakteristische Zellformen im Granulationsgewebe der mit Cholesterin gefütterten Kaninchen darstellen. Aus den Kontrollversuchen ersieht man andererseits, daß diese Zellen sich nie bei der aseptischen durch Einführung kleiner Fremdkörper hervorgerufenen Entzündung bilden, wenn die Versuchstiere nicht mit Cholesterin gefüttert wurden. Als Hauptbedingung für die Bildung dieser Zellen ist also eine Vermehrung des Cholesteringehaltes im Organismus anzusehen, wobei die im Organismus zirkulierenden Cholesterinverbindungen an den gereizten entzündeten Stellen des subkutanen Bindegewebes sich sammeln und durch die Makrophagen absorbiert werden. Es liegt nun die Vermutung nahe, daß je stärker die lokale Reizung des Bindegewebes ist, und je intensiver die Entzündungserscheinungen, Makrophagenbildung etc. sind, die sich im Gewebe abspielen, desto mehr Cholesterinverbindungen an der entsprechenden Stelle sich anhäufen werden. Um dies zu prüfen, habe ich an zwei Kaninchen, die mit Cholesterin gefüttert waren, eiterige Entzündungsprozesse hervorgerufen. Die Versuchsanordnung war in diesen Experimenten die folgende:

Versuch Nr. 10. Hellgraues männliches Kaninchen. Körpergewicht am Anfang des Versuchs 1120, am Ende 2060 *g*. Das Tier wurde 72 Tage lang mit Cholesterin gefüttert. Die Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins (im Sonnenblumenöl gelöst) betrug 27·8 *g*, die tägliche Dose 0·4—0·6 *g*. Am 32., 40., 48., 53., 65. Tage des Versuches wurden in



das subkutane Bindegewebe (am Rücken) kleine, sterile, mit Terpentinöl durchtränkte Korkstückchen eingeführt und nach 40, 32, 24, 19 und 7 Tagen samt dem umliegenden Gewebe untersucht.

Versuch Nr. 11. Dunkelgraues männliches Kaninchen. Körpergewicht 1720—2800 *g*. Dauer des Versuchs 98 Tage. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins (im Olivenöl gelöst) 37·8 *g*. Tägliche Cholesterindose meistens 0·4 *g*. Am 47., 54., 62., 68., 96. Tage des Versuchs wurden in die Subkutis (am Rücken) sterile mit Terpentinöl durchtränkte Korkstückchen eingeführt und nach 51, 44, 36, 30 und 2 Tagen untersucht.

Die histologische Untersuchung des Bindegewebes in der Umgebung der Fremdkörper ergab in den früheren Stadien der Entzündung nekrotische Erscheinungen mit enormer Anhäufung von polynukleären Leukozyten, später Bildung von zahlreichen Makrophagen, die sich mit Fettsubstanzen infiltrierten. Ebenso wie in den Versuchen mit der aseptischen (nicht eitrigen) Entzündung an Cholesterinkaninchen, gehörte auch in den vorliegenden Experimenten die Hauptmasse der Fetttropfen in den Makrophagen zu den anisotropen Cholesterinfetten. In den späteren Stadien der Entzündung waren im Narbengewebe bei den eitrigen Entzündungsprozessen enorme Anhäufungen von typischen Xanthomzellen zu sehen. Die Anzahl dieser Elemente war bei der eitrigen Entzündung noch viel größer als bei den aseptischen (nicht eitrigen) Entzündungsprozessen und ihre Neigung in Form von Haufen und Sträugen sich zu gruppieren, war noch viel ausgesprochener.

Bei den früheren Versuchen mit eitriger Entzündung an Kaninchen, die mit Cholesterin nicht gefüttert wurden, haben wir gesehen, daß in der Umgebung der Eiterungsherde einzelne typische Xanthomzellen sich bilden können. Bei den Cholesterinkaninchen ist die Zahl dieser Zellen um die Eiterungsherde herum viel größer. Bei den gewöhnlichen Kaninchen liegen diese Zellen immer nur an der Peripherie der eiterigen Massen und bilden nie größere Anhäufungen. Bei den Cholesterinkaninchen dagegen waren sie in enormer Menge in allen Bindegewebsschichten um die Fremdkörper herum gehäuft in Eorm von ganzen Haufen und Strängen.

Es hat sich somit erwiesen. daß die Menge der experimentell erzeugten Xanthomzellen vor allem von der Intensität der lokalen Entzündungserscheinungen abhängig ist. Je intensiver die letzteren sind, desto mehr Xanthomzellen werden in dem Granulationsgewebe gebildet.

Die Erklärung dieser Tatsache macht keine Schwierigkeiten. Wie wir gesehen haben, sind die Xanthomzellen lediglich mit Cholesterinverbindungen beladene Makrophagen. Es ist klar, daß je mehr Makrophagen im Entzündungsgebiete gebildet werden, desto mehr Xanthomzellen aus ihnen entstehen können. Das ist aber gerade bei den eitrigen Entzündungsprozessen der Fall, bei welchen besonders zahlreiche Makrophagen auftreten; wenn diesen Makrophagen überdies Cholesterinverbindungen in überschüssiger Menge zugeführt werden, infiltrieren sie sich mit denselben und werden somit zu Xanthomzellen.

Auf die Frage, warum gerade die Makrophagen und nicht auch andere Zellen ein so spezifisches Verhalten zu den Cholesterinfetten zeigen, werde ich unten noch zurückkommen. Hier sei nur auf die Tatsache hingewiesen, daß in allen von mir ausgeführten Versuchen die Menge der lokal abgelagerten anisotropen Fette nicht nur mit der Intensität des Entzündungsreizes, sondern auch mit dem Grade der „Cholesterinisation" des betreffenden Tieres in direkter Beziehung stand. So waren z. B. in den Versuchen, wo die Tiere größere Mengen von Cholesterin bekommen haben, die lokalen Ablagerungen des isotropen Fettes viel reichlicher als in den Experimenten, in denen den Kaninchen verhältnismäßig wenig Cholesterin verfüttert wurde. Dieser Umstand wird eben dadurch erklärt, daß die in meinen Versuchen erzielten lokalen Ablagerungen von Cholesterinfetten durch die allgemeine Vermehrung des Cholesteringehaltes im ganzen Organismus hervorgerufen waren. Nach alledem hängt die Menge der bei Cholesterinkaninchen im subkutanen Bindegewebe sich ablagernden Cholesterinfette von zwei Momenten ab, von der Stärke des lokalen Reizes und der Höhe der Sättigung des Organismus mit Cholesterin bzw. seinen Verbindungen. Der Grad der lokalen Infiltration mit anisotropen Cholesterinfetten ist diesen beiden Momenten direkt proportional.

7. Über die Cholesterinverfettung des Narbengewebes.

Nach dem oben Gesagten bilden sich bei den mit Cholesterin gefütterten Kaninchen regelmäßig Ablagerungen von Cholesterinfetten im Granulationsgewebe, wobei die Makrophagen



des Bindegewebes sich in typische Xanthomzellen umwandeln. Dieser Prozeß hat, wie oben erwähnt, einen rein infiltrativen Charakter. Da aber Cholesterinverbindungen, wie wir gesehen haben, speziell bei der eitrigen Entzündung auch lokal in den Geweben entstehen können, und durch die Resorption derselben auch Xanthomzellen sich entwickeln, war es wünschenswert, in meinen Versuchen an Cholesterinkaninchen diese Möglichkeit der Entstehung ganz auszuschließen und damit die rein infiltrative Natur der lokalen Cholesterinablagerungen außer Zweifel zu setzen.

Zum Teil war dieses schon dadurch erreicht, daß die genannnten Ablagerungen bei den Cholesterinkanichen auch in der Umgebung steriler Fremdkörper in der Subkutis erzielt wurden, wo sie sich bei gewöhnlichen mit Cholesterin nicht gefütterten Tieren bei sonst gleichen Bedingungen niemals entwickeln. (Siehe Kontrollversuche mit aseptischer Entzündung.) Da es aber auch bei der aseptischen Entzündung nicht gelingt, eine partielle Zerstörung von Gewebselementen zu vermeiden, die wenigstens bei höheren Graden ihrer Entwicklung zur lokalen Entstehung von Cholesterinverbindungen führt, waren weitere Kontrollversuche in der genannten Richtung von Interesse.

Diese Kontrollversuche, deren Ausführung aus den Protokollen 12, 13 ersichtlich ist, wurden auf die Weise angestellt, daß den Versuchskaninchen zuerst kleine sterile Fremdkörper in das subkutane Bindegewebe eingeführt wurden, und einige Tage nach der Einführung, wenn man annehmen konnte, daß alle nekrotischen Produkte schon resorbirt seien, wurde damit begonnen, die Tiere mit Cholesterin zu füttern. Die Fütterung wurde einen Monat lang fortgesetzt und alsdann die Fremdkörper mit dem umgebenden Narbengewebe herausgeschnitten und untersucht.

Versuch Nr. 12. Graues männliches Kaninchen. Körpergewicht am Anfang des Versuchs 1620 g., am Ende 8190 g. Dauer des Versuchs 93 Tage. Am 1., 8., 36., 43., 51., 57. Tage des Versuchs wurden kleine sterile Fremdkörper (Zelloidinstückchen) in das Unterhautgewebe (am Rücken) eingeführt. Am 64. Tage wurde mit der Fütterung des Tieres mit Cholesterin (im Sonnenblumenöl gelöst) begonnen. Die tägliche Cholesterindose betrug 0·4 g. Die Fütterung mit Cholesterin wurde bis zum



Ende des Versuches fortgesetzt. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins 10·4 g. Die Fremdkörper samt dem umliegenden Narbengewebe wurden nach 93, 85, 57, 50, 42 und 36 Tagen nach ihrer Einführung untersucht.

Versuch Nr. 13. Gelbes männliches Kaninchen. Körpergewicht 1380—2250 g. Dauer des Versuchs 59 Tage. Am 1., 7., 17. und 19. Tage des Versuchs wurden sterile Zelloidinstückchen in das subkutane Bindegewebe (am Rücken) eingeführt. Am 30. Tage des Versuchs wurde mit der Fütterung des Tieres mit Cholesterin (im Sonnenblumenöl gelöst) begonnen. Die tägliche Cholesterindose betrug 0·4 g. Die Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins 11·6 g. Die Fremdkörper und das sie umhüllende Narbengewebe wurden am 59., 52., 42. und 40. Tage der Entzündung untersucht.

Das Hauptresultat der Untersuchung des Narbengewebes in den vorliegenden Experimenten war das Auffinden von anisotropen Fetttropfen in den Makrophagen. Freilich waren diese Tropfen nicht zahlreich, so daß nur ein geringer Teil der Granulationszellen zu den typischen Xanthomzellen gezählt werden konnte. Dieser Umstand ist dadurch erklärlich, daß bei diesen Versuchen relativ kleine Mengen von Cholesterin eingeführt wurden. Wie dem auch sei, es handelte sich in diesen Versuchen unzweifelhaft um eine lokale Ablagerung von anisotropen Cholesterinverbindungen im Narbengewebe infolge erhöhten Cholesteringehaltes im ganzen Organismus, also um einen rein infiltrativen Prozeß. Die Möglichkeit einer lokalen Entstehung der Cholesterinfette in diesen Versuchen ist ganz ausgeschlossen, da zur Zeit des Beginnens der Fütterung mit Cholesterin die lokalen Entzündungsprozesse schon im Narbenstadium sich befanden und alle Zerfallsprodukte sicherlich schon resorbiert waren.

Dieser Schluß, ebenso wie die negativen Befunde an Kontrollkaninchen, welche mit Cholesterin nicht gefüttert wurden, erlaubt uns, in allen oben beschriebenen Versuchen mit aseptischer Entzündung an Cholesterinkaninchen die Anhäufungen von anisotropen Cholesterinfetten im Granulationsgewebe als eine Infiltration der Zellelemente desselben — der Makrophagen, mit Cholesterinverbindungen aufzufassen.



8. Über den generalisierten Charakter der Cholesterininfiltration der Makrophagen beim Kaninchen.

Aus den Beschreibungen der Xanthomfälle beim Menschen ersieht man, daß die Bildung von Xanthomzellen und die Ablagerung von anisotropen Cholesterinfetten nicht nur im subkutanen Bindegewebe, sondern auch an anderen Stellen des Organismus vorkommt. Es sei hier beispielsweise nur der Fall von Pinkus und Pick (37) erwähnt, wo außer den Xanthelasmen der Haut auch eine Anhäufung von Xanthomzellen in den Meningen konstatiert wurde.

In unseren Versuchen gelang es ebenfalls, Anhäufungen von Xanthomzellen nicht nur in der Haut, sondern auch überall da zu erzeugen, wo lokale Reize appliziert wurden. So habe ich in dem Versuch 2 einen sterilen Fremdkörper (ein Stückchen von trockenem Zelloidin) in die Bauchmuskulatur, in dem Versuch 11 in die Herzmuskulatur (ein Faden aus getrocknetem Zelloidin) und in den Versuchen 9, 12 in die Bauchhöhle (Zelloidinstückchen) eingeführt und überall konnte ich in der Umgebung dieser Fremdkörper Anhäufungen typischer mit anisotropen Cholesterinfetten angefüllter Xanthomzellen konstatieren. An den Kaninchen, welche besonders stark mit Cholesterin gemästet waren, genügte schon ein relativ geringer lokaler Reiz, um an den entsprechenden Stellen eine Anhäufung von Xanthomzellen hervorzurufen; so fanden sie sich z. B. in beträchtlicher Quantität im Bindegewebe in der Umgebung von Ligaturen, die nach den Operationen durch die Haut geführt waren. Sehr zahlreich waren diese Zellformen ferner in der Amputationsnarbe einer hinteren Extremität, die infolge einer Luxation amputiert wurde. (Versuch Nr. 1.)

Man kann also auf Grund dieser Versuche sagen, daß überall im Organismus von Cholesterinkaninchen, wo eine lokale Ansammlung von Makrophagen stattfindet, die letzteren auch mit Cholesterinfetten infiltriert werden und sich in Xanthomzellen umwandeln.

Bekanntlich existieren aber im Organismus auch unter

normalen Bedingungen Bindegewebszellen, welche zur Gruppe der Makrophagen gehören, und von verschiedenen Autoren als „Klasmatozyten", „Ruhende Wanderzellen", „Histiozyten" etc. bezeichnet wurden. Diese Makrophagen, die normalerweise im Bindegewebe sozusagen sich im Ruhestadium befinden, wandeln sich bei der Entzündung sehr rasch in phagozytierende, amoeboide Formen um, welche sich, wie wir gesehen haben, bei den Cholesterinkaninchen allmählich in Xanthomzellen differenzieren. Die von mir vorgenommene Untersuchung von Präparaten des normalen, nicht entzündeten Bindegewebes bei Cholesterinkaninchen (Fig. 2 und 5) ergab nun, daß auch die unter normalen Bedingungen dort sich findenden Makrophagen („Klasmozyten") bei diesen Tieren stets anisotrope Fetttropfen von Cholesterinverbindungen enthalten. Daß es wirklich Klasmatozyten (ruhende Wanderzellen) und keine anderen Zellformen z. B. keine Fibroblasten sind, geht zum Teil aus ihren oben besprochenen (s. 1. Teil dieser Arbeit) morphologischen Eigenschaften, z. T. aus dem positiven Verhalten dieser Zellen zu den intravitalen Farbstoffen (Aschoff-Kiyono (8), Tschaschin (43) hervor.

Einige der in Frage stehenden Zellen behalten dabei alle Eigenschaften von Klasmatozyten und zeichnen sich nur dadurch aus, daß sie in ihrem Protoplasma einzelne kleine anisotrope Fetttropfen enthalten, die alle physikalischen und färberischen Reaktionen der Cholesterinverbindungen (nach dem Schema von Kawamura) zeigen. Andere Klasmatozyten besonders bei den stark mit Cholesterin gemästeten Kaninchen enthielten größere Mengen von anisotropen Fetttropfen und zeigten genau wie die oben beschriebenen Makrophagen des Granulationsgewebes alle charakteristischen Merkmale von Xanthomzellen. Stellenweise waren diese Elemente in Form kleiner Gruppen und Stränge besonders längs den Kapillaren angesammelt. Wir sehen somit, daß die Infiltration der Makrophagen (Klasmatozyten) mit Cholesterinestern bei den Cholesterinkaninchen nicht nur im Granulationsgewebe, sondern überall auch im normalen Bindegewebe stattfindet.

Besonders interessant erschien mir in dieser Beziehung die Untersuchung von Makrophagen des Netzes bei den Chole-



sterinkaninchen, da eine Cholesterininfiltration diese Zellen und zwar gerade im Netz auch beim Menschen beschrieben ist. [Schlagenhaufer (41), Hirsch (20).] Es erwies sich bei dieser Untersuchung, daß bei den Kaninchen, die längere Zeit mit Cholesterin gefüttert waren, sich konstant anisotrope Fetttropfen auch in den Makrophagen des Netzes sammeln, wobei einige dieser Zellen die typischen Eigenschaften von Xanthomzellen erwerben und ganze Stränge und Gruppen von charakteristischen Zellelementen bilden.

Es gelingt also auch experimentell bei der Erhöhung des Cholesteringehaltes im Organismus eine Ablagerung von anisotropen Cholesterinfetten eventuell mit Bildung von Xanthomzellen im Netz hervorzurufen. Warum sich beim Menschen in einigen Fällen diese Substanzen anscheinend vorzugsweise im Netz ablagern, ist gewiß schwer zu sagen und die Autoren, welche die betreffenden Prozesse beschrieben haben, lassen diese Frage auch offen. Man kann vermuten, daß es sich in den Fällen von Schlagenhaufer und Hirsch nicht um normale, sondern um pathologisch, wahrscheinlich entzündlich veränderte Netze handelte. Wenn wir noch daran denken, daß fast sämtliche Fälle, z. B. von Hirsch, sich auf ältere Individuen beziehen, welche fast alle schwere Atherosklerose hatten, so liegt die Annahme nahe, daß bei diesen Leuten auch eine für Atherosklerotiker typische Vermehrung des Cholesterins im Organismus bestand. Es fanden sich also bei ihnen vermutlich die beiden Hauptmomente, welche lokale Ansammlungen von Cholesterin bedingen und man könnte auf diese Weise vielleicht die lokale Infiltration des Netzes mit Cholesterinfetten erklären.

Aus meinen Untersuchungen geht jedenfalls hervor, daß überall im Organismus, wo sich Makrophagen befinden, bzw. wo sie sich unter dem Einfluß eines Entzündungsreizes in größeren Quantitäten anhäufen, daß überall dort eine lokale Speicherung des Cholesterins stattfindet, wenn das letztere in erhöhtem Maße im Organismus zirkuliert. Diese Tatsache, die aus unseren Experimenten klar ersichtlich ist, will ich besonders hervorheben, da sie die Parallele zwischen den von mir erzeugten lokalen Ablagerungen von Cholesterinfetten und den Xanthelasmen des Menschen noch weiter durchzuführen

erlaubt. Es besitzen bekanntlich auch die Xanthelasmen des Menschen die Eigenschaft, sich im ganzen Organismus zu verbreiten. Dieselbe Eigenschaft besitzen, wie wir gesehen haben, auch die künstlich hervorgerufenen Ansammlungen von Xanthomzellen, da sie sich überall im Organismus der mit Cholesterin gespeicherten Kaninchen bilden können, besonders wenn noch lokale Entzündungsreize dabei mitwirken. Die Rolle der letzteren besteht hauptsächlich darin, daß unter ihrem Einfluß gerade die Makrophagen sich bilden, welche als Ablagerungsstätte der anisotropen Cholesterinfette dienen. Da aber diese Makrophagen sich überall im Organismus bilden können und, man kann sagen, überall auch normalerweise vorkommen, so wird dadurch die Fähigkeit der xanthelasmatischen Prozesse sich zu generalisieren, ohne weiteres erklärlich.

III. Schluss.

Aus den Angaben der vorliegenden Arbeit können wir *den Hauptschluß ziehen, daß bei einer künstlichen Erhöhung des Cholesteringehaltes im Organismus eine reichliche Ablagerung von anisotropen Fetttropfen in den Makrophagen (Klasmatozyten) des Bindegewebes stattfindet, die sich dabei in typische Xanthomzellen verwandeln. Wenn dabei infolge eines lokalen entzündlichen Reizes eine Anhäufung von Makrophagen stattfindet, so wandeln sich auch diese Makrophagen auf gleiche Weise d. h. infolge einer Infiltration mit Cholesterinfetten in Xanthomzellen um und es kommt zu bedeutenden Ansammlungen dieser sehr charakteristischen Zellformen — ein Prozeß, den man morphologisch und pathogenetisch in Parallele zu den Xanthelasmen des Menschen stellen kann.*

Bei den aseptischen Entzündungsprozessen, die an gewöhnlichen mit Cholesterin nicht gefütterten Kaninchen hervorgerufen werden, kommt es ebenfalls zur Infiltration von Makrophagen mit Fettsubstanzen, aber ausschließlich mit Neutralfetten. Diese Infiltration ist außerdem vorübergehend und führt nicht zur Anhäufung typischer Xanthomzellen. Nur bei der eitrigen experimentellen Entzündung bilden sich in der Umgebung der Eitermassen ebenfalls einzelne Xanthomzellen und zwar infolge einer lokalen Resorption von cholesterinreichen



Zerfallsprodukten, ein Prozeß, der der Bildung von Pseudoxanthom am Menschen analog ist.

Wir sehen an dem Beispiel der Anhäufung von Xanthomzellen bei Cholesterinkaninchen eine bemerkenswerte Beeinflussung lokaler Entzündungsprozesse durch eine allgemeine Ursache, wobei auch das morphologische Bild dieser Prozesse ganz typische Veränderungen aufweist.

Diese Veränderungen werden durch eine Infiltration der Makrophagen des Granulationsgewebes mit Cholesterinfetten bedingt. Per analogiam läßt es sich annehmen, daß überhaupt die Fettsubstanzen, welche so oft auch in anderen Fällen in den Zellformen des Granulationsgewebes vorkommen, in erster Linie auf infiltrativem Wege entstehen.

Der Mechanismus der Entstehung von Cholesterinablagerungen an den lokal gereizten Stellen des Organismus beruht auf der spezifischen Eigenschaft der Makrophagen des Bindegewebes Cholesterinfette aufzunehmen und in sich abzulagern. Wie ich es schon in früheren Arbeiten (2, 4) beschrieben habe, besitzen dieselbe Eigenschaft auch einige interstitielle Zellen innerer Organe und zwar die Retikuloendothelien der Milz, der Lymphdrüsen und des Knochenmarks, sowie die Kupffer schen Sternzellen der Leber. Dieser Umstand findet seine Erklärung besonders durch die neueren Untersuchungen mit vitalen Färbemethoden, durch welche bewiesen wurde, daß zwischen allen diesen Zellen und den Makrophagen des Bindegewebes eine nahe Verwandtschaft besteht. [Aschoff u. Kiyono (5, 24), Tschaschin (43).] Wie ich es schon gezeigt habe (4), besteht zwischen der Speicherung der vitalen Farbstoffe und der Cholesterinfette im Organismus ein weitgehender Parallelismus, indem dieselben Zellen, welche vitale Farbstoffe speichern, sich auch mit Cholesterinverbindungen beladen und in dieser Beziehung einen Zellapparat d. h. eine Gruppe von Zellen bilden, die ich in früheren Arbeiten als „Cholesterinesterphagozyten“ bezeichnet habe. —

Ohne mich weiter auf diese Bezeichnung zu versteifen, möchte ich nur nochmals auf den generalisierten Charakter der Reaktion des Organismus auf die Erhöhung des Cholesteringehaltes hinweisen. Die Bildung von Gruppen typischer Xan-



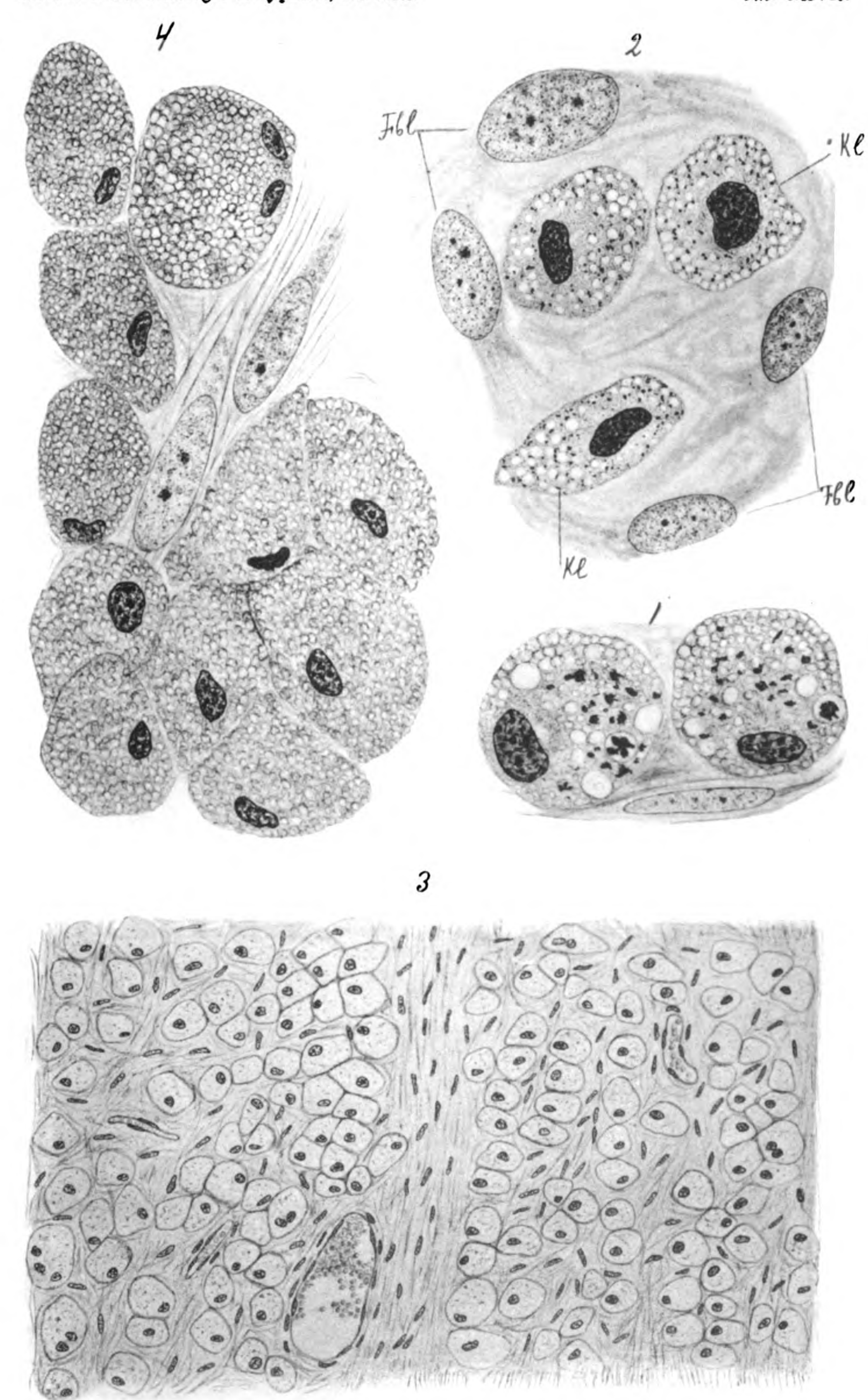
thomzellen in der Haut stellt nur eine Teilerscheinung dieser allgemeinen Cholesterinsteatose vor. In der menschlichen Pathologie betrachtet man gegenwärtig, wie oben angeführt, die Bildung von Xanthelasmen ebenfalls als Teilerscheinung einer allgemeinen Cholesterinsteatose einer, wie sie Aschoff (9) bezeichnet, „xantelasmatischen“ Krankheit.

Beim Menschen scheinen sich aber diese lokalen Ablagerungen von Cholesterinfetten in der Haut manchmal noch leichter zu entwickeln, als beim Kaninchen. Bei den letzteren muß man dazu enorme Mengen von Cholesterin einführen, wobei der Cholesteringehalt des Blutes bei diesen Tieren eine so große Steigerung zeigt, wie sie beim Menschen nicht vorkommt. [S. die Angaben von Wacker und Hueck (45) und Rothschild (40).] Es ist also nicht auszuschließen, daß beim Menschen außer einer Erhöhung des Cholesteringehaltes im Organismus und eines lokalen Reizfaktors noch andere Momente in Frage kommen, welche die Entstehung der lokalen Cholesterinablagerungen begünstigen und deren theoretische Erörterung man z. B. in der Arbeit von Chvostek (4) finden kann. Die weitere Aufgabe experimenteller Forschungen wäre auch, diese Momente, die bei der Entwicklung von Xanthelasmen von Bedeutung sind, festzustellen.

Literatur.

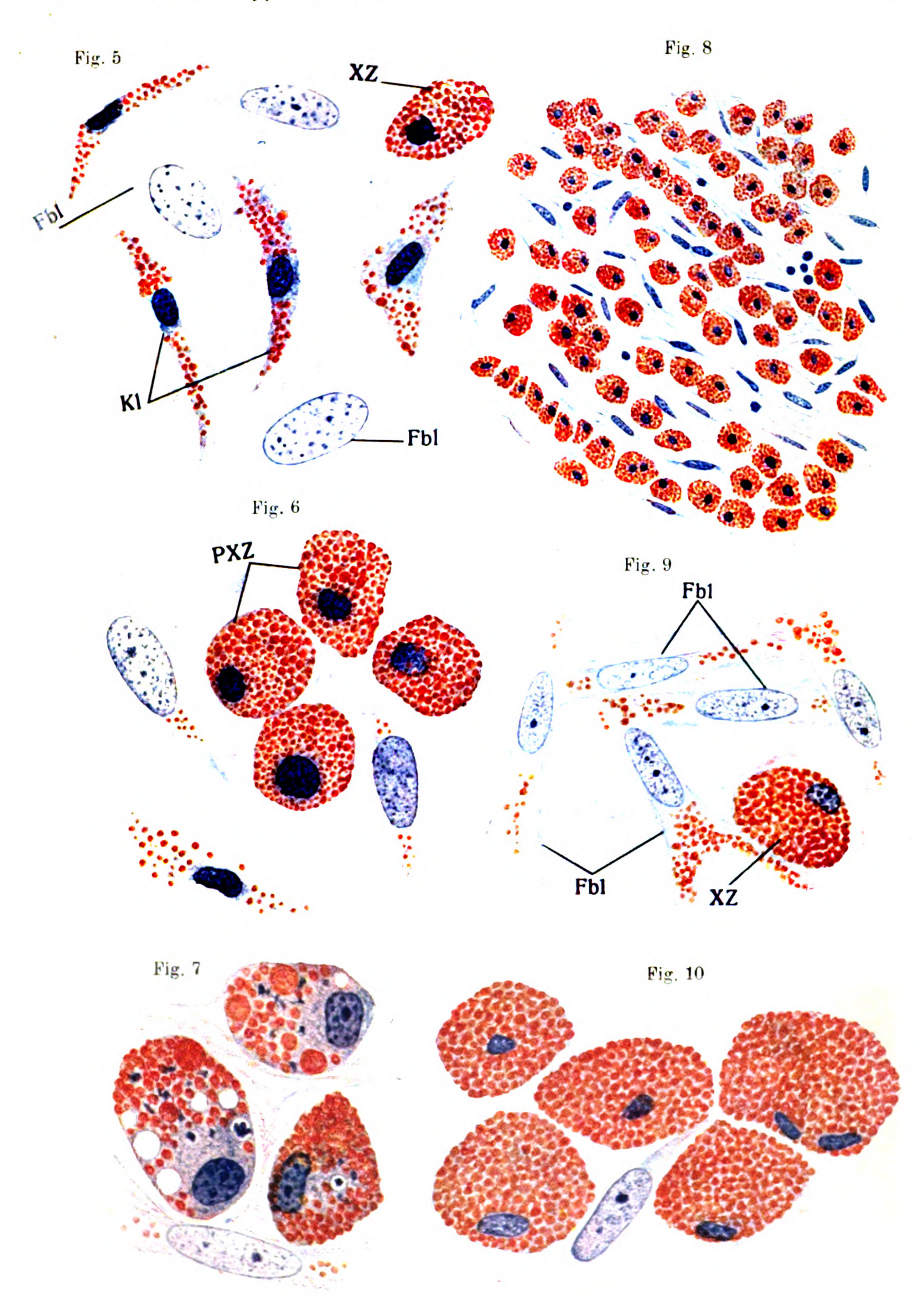
1. Anitschkow und Chalatow. Über experim. Cholesterinsteatose. Zentralbl. f. allg. Pathol. Bd. XXIV. 1913. — 2. Anitschkow. Ablagerungen von Lipoidsubstanzen in der Milz. Ziegl. Beitr. Bd. LVII. 1913. — 3 Derselbe. Ablagerungen von Cholesterinestern im subkutanen Bindegewebe. Münch. med. Wochenschr. Nr. 46. 1913. — 4. Derselbe. Vitale Färbung und Cholesterinspeicherung. Med. Klin. Nr. 11. 1914. — 5. Aschoff. Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Ziegl. Beitr. Bd. XLVII. 1910. — 6. Derselbe. Zur Frage der Cholesterinesterverfettung. Festschr. f. Unna. Bd. II. 1910. — 7. Derselbe. Beiträge zur Frage des Cholesterin-Stoffwechsels. Ber. der Naturf.-Ges. in Freiburg i. B. 1913. — 8. Derselbe. Zur Lehre von den Makrophagen. Verh. d. Deutsch. Pathol. Ges. 16. Tag. 1913. — 9. Derselbe. Über die Lipoidinfiltration usw. Ber. d. Naturf.-Ges. zu Freiburg i. Br. Bd. XX. 1913. — 10. Bardenheuer. Histol. Vorgänge bei der durch Terpentin hervorgeruf. Entzündung. Ziegl. Beitr. Bd. X. 1891. — 11. v. Büngner. Über die Einheilung von Fremdkörpern. Ziegl. Beitr. Bd. XIX. 1896. — 12. Chauffard. Dépôts locaux de cholestérine. Revue de méd. 1911. — 13. Chauffard et Laroche. Pathogénie du xanthélasma. Sem. méd. Nr. 21. 1910. — 14. Chrostek. Xanthelasma und Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. LXXIII. 1911. — 15. Coen. Veränder. d. Haut nach der





Anitschkow: Cholesterinfette im subkutanen Bindegewebe.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien



Anitschkow: Cholesterinfette im subkutanen Bindegewebe.

Einwirkung von Jodtinktur. Ziegl. Beitr. Bd. II. 1888. — 16. Doinikow. Histopathologie der Neuritis. Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. XLVI. 1912. — 17. Dubler. Beitr. z. Lehre v. d. Eiterung. Hab.-Schr. Basel. 1890. — 18. Fischer, O. Unters. üb. die Heilung von Schnittwunden der Haut. I.-Diss. Tübingen. 1888. — 19. Hagemeister. Beitr. zur Kenntnis d. Fettschwundes usw. Virch. Archiv. Bd. CLXXII. 1903. — 20. Hirsch. Über das Vorkommen doppeltbrechender Lipoide in Mesenterien. Frankf. Zeitschrift für Pathologie. 1912. — 21. Kammer. Ein Fall von Xanthosarkoma. I.-Diss. Freiburg i. Br. 1909. — 22. Kawamura. Die Cholesterinesterverfettung. Jena. 1911. — 23. Kiener und Dulcer. Sur le mode de format. des abscés. Arch. de méd. exper. Bd. V. 1893. — 24. Kiyono. Die vitale Karminspeicherung. G. Fischer. Jena. 1914. — 25. Krompecher. Vergl. Studien betr. Fibroblasten und Makrophagen. Ziegl. Beitr. Bd. LVI. 1913. — 26. Derselbe. Über pigmentierte Netze in Lipoidzellen. Virch. Arch. Bd. CCXIII. 1913. — 27. Marchand. Unters. üb. die Einheilung v. Fremdkörpern. Ziegl. Beitr. Bd. IV. 1889. — 28. Derselbe. Über Klasmatozyten. Verh. d. D. Pathol. Ges. 4. Tag. 1901. — 29. Maximow. Exper. Unters. über die entz. Neubild. v. Bindegew. Ziegl. Beitr. V. Supplementh. 1902. — 30. Derselbe. Weiteres üb. Entstehung, Struktur u. Veränd. d. Narbengewebes. Ziegl. Beitr. Bd. XXXIV. 1903. — 31. Derselbe. Über entzündliche Bindegewebsneub. bei der weißen Ratte. Ziegl. Beitr. Bd. XXXV. 1906. — 32. Derselbe. Beitrag zur Histologie der eitrigen Entzündung. Zieglers Beiträge. Bd. XXXVIII. 1905. — 33. Derselbe. Über die Zellformen des lockeren Bindegewebes. Archiv für mikroskopische Anat. Bd. LXVII. 1906. — 34. Merkel. Über tumorartige Pleuraaktinomykose usw. Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. 13. Tag. 1909. — 35. Nikiforoff. Bau und Entwicklungsgeschichte d. Granulationsgewebes. Ziegl. Beitr. Bd. VIII. 1890. — 36. Pick. Über besondere Strukturen in alten Eitertuben. Berl. kl. Woch. Nr. 37. 1908. — 37. Pinkus und Pick. Struktur und Genese d. symptomat. Xanthome. D. med. Woch. Nr. 33. 1908. — 38. Pringsheim. Darstellung u. chem. Beschaffenheit der Xanthomsubstanz. D. med. Woch. Nr. 49. 1908. — 39. Rachmanow. Zur Kenntnis der im Nervensystem physiol. vorkommenden Lipoide. Ziegl. Beitr. Bd. LIII. 1912. — 40. Rothschild. Zit. nach Landau. Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Ber. d. Naturf.-Ges. zu Freiburg i. Br. 1913. — 41. Schlagenhaufer. Über das Vorkommen fettähnl. doppelbrech. Substanzen. Zentralbl. f. Allg. Pathol. Bd. XVIII. 1907. — 42. Stoerk. Über Protagon und die große weiße Niere. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. in Wien. Bd. CXV. 1906. — 43. Tschaschin. Über die „ruhenden Wanderzellen“ etc. Folia Haematol. Bd. XVII. 1913. — 44. Virchow. Zellularpathologie. 4. Aufl. 1871. — 45. Wacker und Hueck. Chem. u. morphol. Unters. üb. die Bedeutung d. Cholesterins. Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. Bd. LXXIV. 1913.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXVII—XXIX.

Die Figuren 1, 2, 4—7, 9, 10 wurden unter Anwendung des Apochromat-Ob. 2 *mm* (Ap. 1, 40) und des Comp. Oculars 8 von Zeiss, die Figuren 3 und 8 unter Anwendung des Ob. 7, Oc. '1 von Leitz gezeichnet. Die relativen Größenverhältnisse sind überall dank der Anwendung des Zeissschen Zeichenapparates genau wiedergegeben. Die Figuren 11 und 12 stellen Mikrophotogramme vor, die in polarisiertem Lichte bei einer vollständigen Kreuzung der Nicols aufgenommen wurden. Färbung der Präparate auf den Figuren 1, 2, 4 — Eisenhämatoxylin



nach M. Heidenhain, auf den Figuren 5—10 — Hämatoxylin-Sudan III, auf der Figur 3 — Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 1 und 7. Makrophagen (Eiterphagozyten) im Granulationsgewebe bei eitriger Entzündung. Das Protoplasma der Makrophagen enthält neben anderen Einschlüssen zahlreiche Fetttropfen.

Fig. 2 und 5. Fibroblasten (Fbl.) und Klasmatozyten (Kl.) im normalen Bindegewebe von einem mit Cholesterin gespeicherten Kaninchen. Die Klasmatozyten enthalten zahlreiche Fetttropfen und sind z. T. den typischen Xanthomzellen ähnlich (XZ).

Fig. 3 und 8. Narbengewebe bei mit Cholesterin gespeicherten Kaninchen. Anhäufung zahlreicher Xanthomzellen.

Fig. 4 und 10. Xanthomzellen des Narbengewebes von Kaninchen bei Cholesterinfütterung.

Fig. 6. Pseudoxanthomzellen (PXZ.) aus der Umgebung eines Eiterungsherdes beim Kaninchen.

Fig. 9. Fibroblasten mit Fetteinschlüssen (Fbl.) und eine Xanthomzelle (XZ.) aus dem Granulationsgewebe von einem mit Cholesterin gefütterten Kaninchen.

Fig. 11. Gesamtbild eines Entzündungsherdes (in polarisiertem Lichte) bei einem mit Cholesterin gefütterten Kaninchen. Enorme Anhäufung von anisotropen Cholesterinfetten.

Fig. 12. Xanthomzellen mit anisotropen Fetteinschlüssen in polarisiertem Lichte. (Aus dem Narbengewebe von einem mit Cholesterin gefütterten Kaninchen.)

Eingelaufen am 6. Mai 1914.



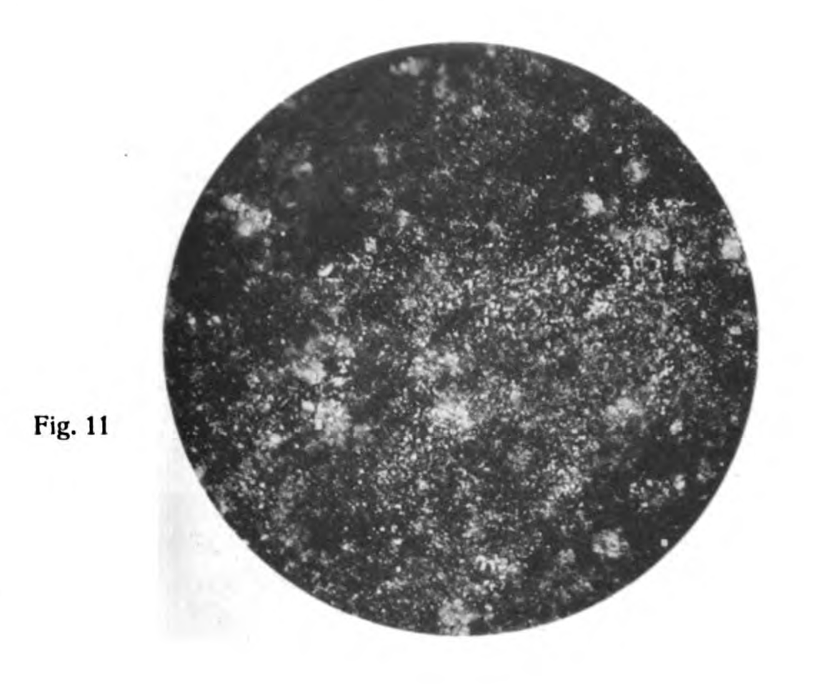


Fig. 11

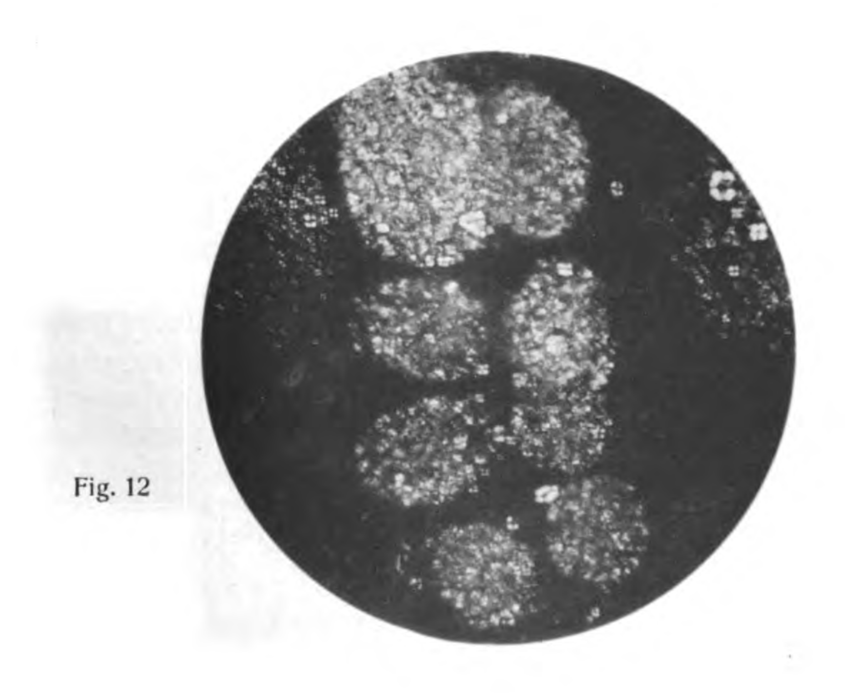


Fig. 12

Anitschkow: Cholesterinfette im subkutanen Bindegewebe.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Aus dem Radiuminstitut für biologisch-therapeutische Forschung der Königl. Charité [Direktor Geh. Medizinalrat Prof. Dr. His].

Radium-Therapie äußerer Erkrankungen.

Von **L. Halberstaedter,**
Assistent des Institutes.

(Hiezu Taf. XXX—XXXIV.)

Wenn man die grundlegenden Arbeiten von Wickham und Degrais, Dominici, Barcat, Bayet und anderen liest, so findet man, daß zu der von diesen Autoren begründeten und ausgearbeiteten Bestrahlungstechnik, trotz der in letzter Zeit überreichlich angewachsenen Literatur prinzipiell kaum etwas Neues hinzugekommen ist. Die Apparatur, die Filtertechnik, die Reichweite der einzelnen Strahlungen im Gewebe, die Bedeutung der Sekundärstrahlung und die Elimination derselben, die intratumorale Behandlung, die Methode des Kreuzfeuers usw. sind von den genannten Autoren in den Hauptpunkten für Oberflächen- und Tiefentherapie ausgearbeitet worden.

Es gibt wohl kaum eine äußere Affektion, bei der die Behandlung mit Radiumstrahlen nicht versucht worden wäre, und es hat sich im Laufe der Jahre eine so große Literatur, allein auf dermatologischem Gebiet angesammelt, daß es unmöglich ist, alle Autoren, die sich mit dieser Materie befaßt haben, namentlich anzuführen. Ich erwähne von deutschen Autoren u. a: Straßmann, Baumm, Kuznitzky, Naegeli und Jeßner, Saalfeld, Wichmann, Dreyer und will mich in meinen Ausführungen darauf beschränken, meine am Radiuminstitut der königlichen Charité gewonnenen Erfahrungen wiederzugeben, indem ich vorausschicke, daß sich die Technik im allgemeinen an die von Wickham und Degrais anlehnt.

Zur Erwerbung der notwendigen physikalischen Kenntnisse bezüglich der Natur der einzelnen Strahlenarten, des Systems



der radioaktiven Substanzen, der Meßmethoden der Absorptionsvorgänge in der Materie etc. müssen die Bücher von Curie, Rutherford, Soddy etc. studiert werden und ich verzichte darauf, hier Reproduktionen aus diesen Werken zu geben. Ich gehe daher gleich dazu über, das Instrumentarium, wie wir es benutzen, zu beschreiben.

Die radioaktiven Substanzen können zu Behandlungszwecken in folgenden Formen angewandt werden:

I. Als loses Pulver in Hartgummikapseln unter Glimmerverschluß.

II. Flächenhaft auf plattenförmigen Trägern ausgebreitet und daselbst durch Lack oder auf andere Weise fixiert.

III. In Röhrchen aus Glas oder Metall.

IV. In Form von Lösungen oder unlöslichen Suspensionen zur intratumoralen Injektion; in Form von Lösungen zur intravenösen Injektion oder zu Trinkkuren, zu Bädern, Verbänden, Pinselungen und zur Herstelluung von Salben.

V. Als Emanation zur Einatmung.

Unsere Erfahrungen wurden mit 432 *mg* strahlender Substanz (Radium resp. Mesothorium) gemacht[1]) die folgendermaßen verteilt waren:

I. Kapselapparate mit loser radioaktiver Substanz:

1. Eine Hartgummikapsel, enthaltend 10 mg Mesothorium.
2. Eine Hartgummikapsel, enthaltend 2.7 *mg* Radium.

Durchmesser der strahlenden Fläche 10 *mm*, Verschluß mit Glimmerplatten, deren Dicke nicht eruiert werden konnte, die aber noch Alphastrahlen herausließen. Für flächenhafte Bestrahlung, besonders wenn es auf größere Flächen ankommt, eignen sich diese Apparate, die als obsolet anzusehen sind, wegen der ungleichmäßigen Verteilung der Substanz und ihrer kleinen Fläche wegen nicht, sie sind aber für Behandlung sehr kleiner äußerer Affektionen z. B. kleinster Kankroide, Warzen, kleiner Naevi etc. brauchbar.

II. Flächenapparate mit fixierter radioaktiver Substanz:

a) starke Apparate, welche so hergestellt sind, daß pro □ *cm* Fläche 2·5 mg Radiumbromid-Aktivität verteilt ist.

b) schwache Apparate, bei denen die Aktivität pro □ *cm* ein 20tel der vorhergehenden beträgt.

Die Fixierung der strahlenden Substanz auf der Fläche ist bei unseren Apparaten nicht mit Lack, wie dies meist üblich ist, ausgeführt, sondern die radioaktive Substanz ist entweder auf Tonplatten in eine

---

[1]) Zu dieser Menge sind in den letzten Wochen weitere 200 *mg* hinzugekommen.



dünne Glasurschicht, oder auf Silberplättchen in eine dünne Emailschicht gebrannt. Die Herstellung dieser Apparate (allg. Radiogengesellschaft, Berlin) ist nicht ganz einfach, sie haben aber vor den Lackapparaten den Vorzug der größeren Stabilität und der Möglichkeit, sie leicht reinigen und desinfizieren zu können. Allerdings ist es sehr schwierig, aus solchen Apparaten die radioaktive Substanz ohne großen Verlust wiederzugewinnen. Wenn diese Apparate zur Behandlung von oberflächlichen Affektionen dienen sollen, bei denen es sehr darauf ankommt, daß die Bestrahlung auf der ganzen Fläche sehr gleichmäßig ausfällt, wie das z. B. bei flachen Naevi der Fall ist, so ist es nötig, auf außerordentlich gleichmäßige Verteilung der strahlenden Substanz zu sehen. Man kann die Verteilung mit Hilfe des Fluoreszenzschirmes kontrollieren, noch besser durch eine photographische Aufnahme, indem man Schicht gegen Schicht direkt appliziert einige Sekunden bis Minuten einwirken läßt. Man erhält dann Negative wie Abb. 1—4, wobei die Schwärzung die Art der Verteilung angibt. Eine nicht zu starke Ungleichmäßigkeit der Verteilung gleicht sich in der Praxis wieder aus, weil schon bei sehr geringem Abstand von der Haut durch Überkreuzung der Strahlen eine Egalisierung bis zu einem gewissen Grade eintritt, noch mehr, wenn Metallfilter angewandt werden, die eine Streuung der Strahlen bewirken. Es sind daher Apparate wie Abb. 2 noch für Oberflächentherapie brauchbar, da, wie Fig. 4 zeigt, im Abstand von 3 *mm* die Belichtung durch 0·1 Blei ziemlich gleichmäßig ausfällt. Unbrauchbar für diesen Zweck wäre aber ein Apparat wie Abb. 3.

Wir haben von den stärkeren Apparaten 2 Emailplatten von je 2×2 *cm* und eine solche von 1×2 *cm* Größe, von den schwächeren Apparaten eine Tonplatte von 6×6 *cm* Größe in Gebrauch, ferner eine Stoffplatte 6×6 *cm*. Die Stoffplatten, aus Hanfgewebe bestehend, welches mit der radioaktiven Substanz imprägniert ist, haben den Vorteil der Anpassungsfähigkeit an gewölbte Körperteile, lassen sich aber nur in schwächeren Konzentrationen herstellen, weil die Gewebe unter der Strahlenwirkung brüchig werden. Unsere stärkeren Apparate enthalten Radiumbromid, unsere schwächeren Mesothorium.

Die schwächeren Apparate sind fast ausschließlich für Oberflächentherapie in Gebrauch, während die stärkeren auch für Tiefenbestrahlungen benutzt werden. Die flächenhaften Apparate geben zum Teil eine starke Alphastrahlung — nachweisbar mit Hilfe des Zinksulfidschirmes — die aber praktisch keine große Rolle spielt, da die Apparate stets mindestens mit einem Überzug von Guttapercha angewandt werden, meist aber noch andere Umhüllungen dazu kommen.

III. Röhrenapparate:

2 ältere Apparate in Form von Glasröhren je 30 *mg* Mesothorium enthaltend

1 Silberröhrchen mit 20 *mg* Mesothorium
1 „ „ 30 „ „
1 „ „ 50 „ „



1 Glasröhrchen mit Silberhülle mit 20 *mg* Mesothorium
1 „ „ „ „ 40 „ „
1 „ „ „ „ 50 „ Radbrd.
1 „ „ „ „ 50 „ „
1 „ „ „ „ 50 „ „

Die Dicke des Silbers beträgt ca. 0·07 *mm*.

Außer mit diesen ständig in Gebrauch befindlichen Apparaten wurden Versuche mit Thorium-X gemacht. Das Präparat wurde uns von der Fa. Dr. Knöfler & Co. in Plötzensee zur Verfügung gestellt und fand Anwendung in wäßriger Lösung, besonders zur Herstellung von Salben, ferner auf flachen Schälchen eingedampft zur Bestrahlung oder in konzentrierter Form in kleinen Silberröhrchen zum Einlegen in Tumoren, ferner als unlöslicher Niederschlag mit Bariumsulfat.

Das Thorium-X entsteht aus dem Radiothorium, die Halbumwandlungsperiode beträgt 3·7 Tage, d. h. in dieser Zeit ist die ursprüngliche Aktivität auf die Hälfte abgeklungen. Das Thorium-X liefert α-Strahlung und zerfällt in die Thoriumemanation, welche weiterhin das Thorium A, B, C, D (und E?) liefert, wovon das Thorium D auch β- und γ-Strahlen aussendet. Mit Hilfe von Abklingungskurven kann man die Größe der jeweils vorhandenen Aktivität einer Thorium X-Lösung feststellen.

Die Thorium X-Salbe wurde nach folgendem Rezept hergestellt: Lanolin anhydr. 5·0, Vasel. flav. am., aq. d. aa. 10·0, wobei das Wasser soviel Thorium-X enthält, daß 20 *g* der entstehenden Salbe einen Thorium-X-Gehalt haben, der nach der Gammastrahlenmethode gemessen, einer Aktivität von 4 *mg* Radiumbromid entspricht. In derselben Weise kann man Thorium-X-haltige Trockenpinselungen, Tinkturen etc. herstellen.

Bei diesen Salben kommt als wirksam wohl in erster Reihe die Alphastrahlung des Thorium-X in Betracht, die sich trotz der schwachen Konzentration der Salben, mit Hilfe des Zinksulfidschirmes nachweisen läßt. Die vorhandene Beta- und Gammastrahlung ist bei den hier angewandten Konzentrations- und Mengenverhältnissen außerordentlich gering, entfaltet aber bei langen Expositionszeiten doch eine Wirkung. Radioaktive Salben sind bereits von Wickham und Degrais (hergestellt mit Radiumemanation), von Barcat (Zusatz von Spuren gelöstem Radiumbromids) sowie von Naegeli und Jessner (mit Thorium-X bereitet) erwähnt und therapeutisch bei Erkrankungen der Haut angewandt worden.

Die Wirkungen und Nebenwirkungen der Behandlung mit radioaktiven Substanzen konnten an insgesamt 400 Fällen der verschiedensten Art beobachtet werden.

Die Wirkung der Radiumbehandlung ist erstens eine örtliche oder direkte, bestehend aus Veränderungen der innerhalb des Strahlenbereiches gelegenen normalen und pathologischen Gewebe und zweitens eine allgemeine oder indirekte auf den gesammten Organismus.



Die nach einer Radiumbestrahlung eintretenden Veränderungen lebender Gewebe hängen von der Empfindlichkeit des betreffenden Gewebes (Radiosensibilität) und zweitens von der Intensität der daselbst zur Wirkung gelangten Strahlung ab. Die Empfindlichkeit der Haut für die Strahlung radioaktiver Substanzen ist erstens individuell, zweitens regionär, drittens je nach dem Vorhandensein pathologischer Veränderungen verschieden. Maßgebend für die Strahlenwirkung ist die Quantität der in der Zeiteinheit innerhalb der Volumenseinheit des betreffenden Gewebes zur Absorption gelangenden Strahlung, wobei die Qualität und die Quantität der in die betreffende Gewebsschicht gelangenden Strahlung eine Rolle spielen. Bei der Abschätzung der hierbei in Betracht kommenden Momente ist zu berücksichtigen: Die Stärke des zur Verwendung kommenden Präparates ausgedrückt in *mg* Radiumbromid-Aktivität, die Verteilung des Präparates auf dem Radiumträger, die Entfernung von der Haut, das Vorhandensein absorbierender Medien (Filter) zwischen Präparat und Gewebe. Es sei daran erinnert, daß die Wirkung selbstversändlich um so größer ist, je größer die Aktivität des Präparates ist (unter sonst gleichen Bedingungen) und je kleiner die Fläche resp. der Raum ist, auf dem die Substanz verteilt ist; daß ferner die Intensität der von einem Punkte ausgehenden Strahlung mit dem Quadrat der Entfernung abnimmt, und daß jede Schicht Materie die Strahlung, wenn sie nicht homogen ist, qualitativ, in jedem Falle aber quantitativ beeinflußt.

Unter Berücksichtigung aller dieser Momente kann man von vornherein bis zu einem gewissen Grade die entstehenden Reaktionen auf der Haut — von der Reaktion anderer Gewebe soll hier nicht die Rede sein — abschätzen, es ist aber jeder Radiumapparat für sich genau auszuprobieren. Es ist nötig zu wissen, nach welcher Applikationszeit die Hauptstadien der Hautreaktion, nämlich Erythem, Blasenbildung und gut heilende Erosion, lange dauernde Ulzeration zu erwarten sind. und zwar macht man bei Flächenapparaten die entsprechenden Versuche zweckmäßig ohne Filter (Alpha-, Beta-, Gammastrahlung), mit 0·1 Aluminium (Beta + Gammastrahlung und mit 3—4 *mm* Aluminium (Gammastrahlung), bei den Röhrenapparaten mit mittleren und starken Filtern. Die hauptsächlich in Betracht



kommenden Metalle für die Filtrierung der Strahlen sind Aluminium, Messing, Silber, Gold, Platin und Blei. Je geringer das spezifische Gewicht eines Metalls ist, desto schwächer ist die absorbierende Wirkung; es läßt sich rechnerisch feststellen, welche Schichtdicken der erwähnten Metalle nötig sind, um ein und dieselbe Filterwirkung zu erreichen. Eine übersichtliche Tabelle ist von Meyer-Keetmann aufgestellt. (Strahlentherapie Bd. III.)

Bei der Anwendung von Metallfiltern entstehen Sekundärstrahlen, welche eine unerwünschte Wirkung entfalten können und die durch metallfreie Filter entfernt werden müssen. Man kann zu diesem Zweck Papier, Watte, Mull etc. benutzen, wir benutzen Cofferdam in 1—2 *mm* dicker Schicht. Die flächenhaften Apparate werden meist mit möglichst geringem Abstand auf die Haut appliziert, die stark konzentrierten Röhrenapparate im Abstand von mehreren *mm*, um eine Streuung der Strahlen und dadurch geringere Schädigung der Haut zu erreichen.

Die örtlichen Reaktionen der Haut können folgende Stufenleiter durchmachen: leichtes Erythem, das ohne Spur vergeht, Erythem mit nachfolgender Pigmentierung, Erythem mit leichtem Infiltrat, längere Zeit bestehend mit nachfolgender Pigmentierung und Schuppung, Blasenbildung, Exkoriation mit Borke, Erosion mit fibrinösem Belag, allmählich mit glatter, zarter Narbe abheilend, schwerer heilende Ulzeration. Im Gegensatz zur Erosion durch Röntgenstrahlen ist die durch Radiumstrahlung hervorgerufene Dermatitis und Erosion, speziell die durch Gamma-Strahlung erzeugte, sehr wenig schmerzhaft und außerordentlich gutartig. Die Heilung erfolgt unter indifferenten Mitteln mit schöner Narbe spätestens nach 4 bis 6 Wochen. Nur bei Verwendung der Gesamtstrahlung haben wir einmal ein außerordentlich hartnäckiges, torpides Geschwür gesehen, das erst nach monatelangem Bestehen abheilte. Sklerosierung des Gewebes und nachfolgende Schrumpfung habe ich bei vaginaler Bestrahlung zur Behandlung des Ca. uteri gesehen, aber noch nicht bei Bestrahlung der äußeren Haut.

Unberechenbar sind Pigmentierungen und Pigmentverschiebungen (cf. Fig. 8), die oft schon nach kurzen Bestrahlungen, be-



sonders bei brünetten Personen auftreten, und die nur langsam vergehen. Besonders bei Verwendung der sehr weichen Strahlen (Alpha- und weiche Betastrahlen) sowie bei Vorhandensein der Sekundärstrahlung entstehen die Pigmentierungen. Diese Pigmentierungen, sowie die später auftretenden Atrophien und Gefäßektasien können einen durch die Radiumbehandlung erzielten kosmetischen Erfolg wieder zu nichte machen. Zwischen der Applikation der radioaktiven Substanz und dem Eintritt der Reaktion besteht, wie bei jeder Strahlenanwendung ein Intervall, in dem makroskopisch nichts zu sehen ist. Häufig findet man die Angabe, daß die Reaktion um so heftiger wird, je kürzer die Latenzzeit ist und umgekehrt. Diese These ist in der Verallgemeinerung nicht richtig und hat nur dann Berechtigung, wenn man Applikationen gleicher oder annähernd gleicher Strahlenqualität untereinander vergleicht. Als Beispiele führe ich zwei extreme Fälle an: 1. Wenn wir die Haut mit einem flächenhaften Apparat, der starke Alphastrahlung gibt, bestrahlen, so entsteht schon wenige Stunden nach einer kurzen Bestrahlung von einigen Minuten ein Erythem; das Erythem hält sich einige Tage und blaßt dann ab, resp. geht in einen schwachen Pigmentfleck über. 2. Bestrahlen wir dagegen die Haut mit einem starkaktiven Röhrchen in Metallfilter, das nur Gammastrahlung gibt, so dauert es bis zum Eintritt des Erythems einige Tage, dasselbe geht aber in Blasenbildung, Erosion etc. über, und die Reaktion braucht zur Abheilung mehrere Wochen. Bei 1. ist also die Latenzzeit sehr kurz und trotzdem die Reaktion als solche schwach, weil es sich bei der zur Wirkung kommenden Strahlenqualität nur um eine ganz oberflächliche Wirkung handelt; bei 2. ist die Latenzzeit länger, aber die Reaktion als solche stärker, weil die zur Wirkung kommenden Strahlen eine größere Tiefenwirkung entfalten.

Wenn wir mit der Gesamtstrahlung, also z. B. mit einem gänzlich hüllenlosen, flächenhaften Apparate längere Zeit bestrahlen, so entsteht schon nach kurzem Intervall ein Erythem als Resultat der Alpha- und weichen Betastrahlenwirkung, das nun aber allmählich von stärkerer Infiltration gefolgt ist, als Wirkung der penetrierenderen Strahlung, die sich erst wie in



Beispiel 2 nach längerem Intervall bemerkbar macht. In diesem dritten Fall ist die Wirkung auf die Haut eine außerordentlich intensive und eventuell sehr schwer heilende, weil sich mit der starken Oberflächenwirkung der weicheren Strahlen die Tiefenwirkung der penetrierenden Strahlen verbindet. Abbildungen 5, 6, 7, 8 zeigen den Verlauf einer Reaktion nach Applikation der Platte 1×2 (5 *mg* Radiumbromid) auf die normale Haut des Oberarms. Die Platte wurde in der Mitte mit einem 0·4 *cm* breiten Guttaperchapapier bedeckt, während an den beiden Enden die Platte direkt ohne Zwischensubstanz auflag. Abbildung 5 zeigt die Wirkung einer 10 Minuten langen Applikation, wobei ein stärkeres Erythem mit nachfolgender Pigmentierung nur an den nicht abgedeckten Stellen entstand, während durch das dünne Guttaperchapapier durch Abfiltrierung der Alpha- und vielleicht der weichsten Beta-Strahlung eine kaum wahrnehmbare Reaktion eintrat. Abbildung 6 zeigt die Reaktion mehrere Tage nach zweistündiger Applikation: Mitte Erythem, Enden Infiltrat und Blasen resp. Borkenbildung, nach 20 Tagen ist auch in den mit Guttaperchapapier abgedecktem Bezirke eine Borke entstanden (Abb. 7), nach 40 Tagen zeigt sich die Abheilung mit Pigmentierung des Randes und Pigmentverlust in der Mitte (Fig. 8).

Bei jeder Radiumbehandlung muß man von vornherein alle reaktiven Erscheinungen des kranken und gesunden Gewebes voraussehen und sich darüber klar werden, welche Grade der Reaktion man im Einzelfalle mit in Kauf nehmen darf, um eine Radiumschädigung zu vermeiden.

Unter einer Radiumschädigung muß verstanden werden: jede Folge der Radiumbehandlung, welche an sich für den Patienten nachteiliger ist als das behandelte Leiden. Aus dieser Definition geht hervor, daß der Begriff der Radiumschädigung außerordentlich relativ ist, und daß in einem Falle schon eine Pigmentierung oder Atrophie mit Gefäßerweiterung eine Schädigung sein kann, während in einem anderen selbst ein lange dauerndes Ulkus noch nicht als Schädigung angesehen werden darf. Das Wort „Radiumverbrennung" sollte nur für solche Fälle angewandt werden, wo es sich nach der eben abgegebenen Definition um eine Schädigung handelt, denn



man verbindet mit diesem Wort meist den Begriff einer fehlerhaften Anwendungsweise.

Zur Behandlung der Radiumdermatitis hat sich uns am besten Säuberung mit Wasserstoffsuperoxyd, Einfetten mit Lenizetsalbe und darüber Xeroformpuder bewährt.

Von örtlichen Reaktionen, die aus dem Rahmen des eben Geschilderten herausfallen, seien noch sehr rasch nach der Bestrahlung auftretende Schwellungen erwähnt. Ich sah eine solche in außerordentlich starkem Maße bei der Bestrahlung eines Drüsenpaketes hinter dem Kieferwinkel auftreten bei einem Patienten mit luetischer Leukoplakie und karzinomatöser Degeneration einer leukoplakischen Stelle am Zahnfleisch. Die Natur der Drüsenschwellung war zweifelhaft, es konnte sich um einen chronischen Entzündungsprozeß handeln, um Lues oder beginnendes Karzinom. Nach der Bestrahlung von 8 Stunden mit 30--50 *mg* Radium resp. Mesothorium in 1·0 Gold trat jedesmal eine außerordentlich starke, derbe Schwellung der Drüse auf, die schon einige Stunden nach der Beendigung der Bestrahlung begann und erst nach einigen Tagen abklang.

In zwei Fällen wurden subakute, leichte phlegmonöse Prozesse, die in der Umgebung von malignen Tumoren der Kiefergegend bestanden, durch die Bestrahlung in den Zustand einer stärkeren entzündlichen Schwellung versetzt.

Als örtliche Nebenwirkung, die therapeutisch sehr erwünscht ist, wäre die ausgesprochene analgetische Wirkung der Radiumstrahlen zu erwähnen, die in der Dermatologie besonders als antipruriginöse Wirkung in Betracht kommt.

Allgemeinwirkungen oder indirekte Wirkungen bei Radiumbehandlung sind jedem Radiumtherapeuten bekannt und sind besonders häufig beobachtet worden, nachdem zur Behandlung maligner Tumoren sehr große Mengen radioaktiver Substanzen lange Zeit hindurch angewendet wurden. Man beobachtet nicht selten im Laufe der Behandlung Mattigkeit, Schlafsucht, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Schwindelgefühl, Aufregungszustände, Temperatursteigerungen, kollapsähnliche Zustände. Diese Nebenwirkungen treten in erster Reihe bei sehr energisch behandelten Patienten mit malignen Tumoren in den Vordergrund, und in solchen Fällen steht oft die Störung des Allgemein-



befindens in auffallendem Gegensatz zu der günstigen örtlichen Wirkung auf den Tumor. So habe ich bei Behandlung großer Drüsensarkome wiederholt ein außerordentlich rasches Kleinerwerden der Geschwülste gesehen, während gleichzeitig die Patienten, die bis dahin in guter oder leidlicher Verfassung waren, das Bild einer akut einsetzenden Kachexie boten. In solchen Fällen handelt es sich wohl in erster Reihe um Resorptionsvorgänge der durch die Radiumbehandlung zerfallenen Tumormassen. Daß aber auch die Strahlenwirkung als solche auf den Organismus hierbei eine Rolle spielt, geht daraus hervor, daß derartige Allgemeinstörungen, allerdings schwächerer Art, auch dann eintreten können, wenn es sich nicht um Zerfall größerer Tumormassen handeln kann, wie z. B. prophylaktischen Bestrahlungen post operationem. Bei der Behandlung der meisten Hautaffektionen, wo mit kleineren Dosen gearbeitet wird, kommen derartige Zustände nicht vor.

Was die therapeutischen Erfolge bei der Behandlung äußerer Erkrankungen betrifft, so möchte ich in dieser Arbeit nur folgende Gruppen zusammenfassend ausführlicher besprechen.

1. Ekzeme. Es wurden verschiedene Stadien oberflächlicher Hautkatarrhe, intertriginöse Ekzeme, chronische Ekzeme, Lichen chronicus Vidal, Analekzeme, Kinderekzeme usw. behandelt, ca. 37 Fälle. Fast alle Fälle waren mit anderen Mitteln, z. B. auch mit Röntgenstrahlen vorher ohne Erfolg behandelt worden. Es wurden nur plattenförmige Apparate benutzt, ohne Metallfilter, nur mit Guttaperchahülle und zwar wurden die stärksten Apparate 3—7 Minuten, die schwächeren $^1/_2$—1 Stunde pro Sitzung appliziert. Die Sitzungen wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommen, und eine solche Serie nach Bedarf 8—14 Tage später wiederholt. Die Wirkung ist bei dieser Art der Applikation in erster Reihe den weichen Betastrahlen zuzuschreiben. Eine Anzahl von Fällen wurde mit der oben beschriebenen Thorium X-Salbe behandelt, die je einmal an drei aufeinanderfolgenden Tagen aufgetragen und meist eingebunden wurde. Mitunter trat sowohl bei der Plattenbehandlung, wie bei der Salbenbehandlung eine erhebliche Reizung ein, bestehend in stärkerer Sekretion, Rötung und



Schwellung der ekzematösen Partien, bei der Salbe auch Rötung der gesunden Haut.

Fast alle Fälle dieser Gruppe ließen sich durch die Radiumbehandlung sehr günstig beeinflussen, die meisten Fälle sind weitgehend gebessert oder zeitweilig geheilt. Die zuerst sich bemerkbar machende Wirkung der Bestrahlung ist das Nachlassen des Juckens, das häufig schon nach der ersten Sitzung eintritt. Dieses Phänomen ist nicht als eine Folge der so rasch einsetzenden Heilung des ekzematösen Prozesses anzusehen, sondern jedenfalls auf die direkte anästhesierende und analgetische Wirkung der Radiumstrahlen zurückzuführen. Daß eine Wirkung der Radiumstrahlung auf die Hautnerven schon sehr rasch nach der Applikation eintritt, merkt man häufig selbst bei Ausübung der radiologischen Tätigkeit. Ich konstatiere bei mir nach längerem Hantieren mit Radiumträgern, besonders natürlich beim Anfassen der plattenförmigen Apparate ein eigenartiges taubes Gefühl und Abstumpfung der feineren Tastempfindung für 1—2 Tage. Die juckstillende Wirkung macht sich besonders prompt beim chronischen Ekzem und beim Lichen chronicus Vidal bemerkbar. In einem Falle von heftigem Pruritus ani, der auch jeder anderen Behandlung trotzte, blieb die juckstillende Wirkung völlig aus. In einem Falle von hartnäckigem Pruritus ani et vulvae trat zwar die jucklindernde Wirkung ein, hielt aber nur einige Stunden an.

Die Wirkung auf den entzündlichen Prozeß in der Haut zeigt sich einige Tage nach der Beendigung der ersten Bestrahlungsserie. Die Rötung blaßt ab, die Infiltration geht zurück, Lichenefikation verschwindet allmählich, Schuppen-, Borken-, Krustenbildung hört auf. Mitunter erfolgt die Abheilung unter leichter Pigmentierung, wie wir das nach Röntgenbehandlung auch sehen. In vielen Fällen ist zur völligen Heilung eine zweite und dritte Serie nötig.

Sehr bewährt hat sich die Methode bei der Behandlung der Gesichtsekzeme von Säuglingen und kleinen Kindern. Die Behandlung ist außerordentlich bequem, die Kinder schlafen häufig während der Behandlung und dieselbe ist in allen Stadien und bei allen Formen anwendbar. In einigen Fällen hat auch die Applikation der Thorium X-Salbe gute Resultate gegeben, aber

nicht in allen. Sowohl bei der Behandlung mit Platten, wie ganz besonders bei der Behandlung mit Salbe empfiehlt es sich, vorher die etwaigen Borken- und stärkeren Schuppenauflagerungen sorgfältig zu entfernen, weil durch die Auflagerungen die weichen Strahlen, um deren Wirkung es sich hier handelt, z. T. absorbiert werden.

2. Eine außerordentlich leicht durch die Radiumstrahlung zu beeinflussende Affektion ist die Psoriasis vulgaris, die ja bekanntlich auch der Röntgenbehandlung ein dankbares Objekt liefert. Es wurden 11 Fälle verschiedener Altersstufen behandelt, immer mit gutem Erfolge bezüglich der zeitweiligen Abheilung. Die Effloreszenzen wurden mit den stärkeren Platten in Sitzungen von je 5—7 Minuten an 3 aufeinanderfolgenden Tagen direkt durch Guttapercha bestrahlt, oder mit den schwächeren Apparaten in derselben Weise mit Sitzungen von je $^1/_2$—1 Stunde. Die Effloreszenzen blaßten in den nächsten Tagen ab, hörten auf zu schuppen und verschwanden restlos. Bei derberen Herden haben wir mit dünnen Aluminiumfiltern filtriert (0·1) und etwas länger bestrahlt. Haarausfall trat bei dieser Dosierung nicht ein. Die Bestrahlungsserien müssen eventuell in Intervallen von 1—3 Wochen wiederholt werden. Die Behandlung geht mit den Platten sehr bequem vor sich und ist den Patienten eigentlich angenehmer als die Röntgenbehandlung und besonders in den Fällen bequemer, wo es sich um isolierte, zahlreiche, kleinere Herde handelt, bei größeren Flächen ist die Röntgenbehandlung vielleicht vorzuziehen. Da nur kurze Bestrahlungszeiten in Betracht kommen, kann man eine große Anzahl von Herden rasch erledigen.

Gute Erfolge gibt bei der Behandlung der Psoriasis auch die Thorium-X-Salbe, wie dies auch von Jeßner und Naegeli berichtet wird, deren Resultate wir bestätigen können. Bei der von uns angewandten Salbenform tritt nach dreimaligem Einreiben an drei aufeinanderfolgenden Tagen ein leichtes Erythem ein, besonders wenn die Salbe am Wegwischen durch Einbinden verhindert wird. Es ist nötig, vorher die Schuppen sorgfältig zu entfernen und durch gutes Einreiben und ev. Einbinden zu bewirken, daß die Salbe auch in die oberflächlichsten Hautschichten eindringt. Die kranken Stellen blassen ab und



hören auf zu schuppen, wenn die Umgebung durch die Behandlung etwas erythematös geworden ist, treten die ursprünglichen Psoriasisstellen als weiße Flecke in dem geröteten Bezirk hervor. Da die Wirkung des Thorium-X auf die Psoriasis zweifellos eine sehr günstige ist, wäre es zu empfehlen, das Thorium-X den sonst üblichen Salben z. B. mit Hg praec. alb. und Liq. carbonis detergens angl. zuzusetzen, um deren Wirkung zu erhöhen.

Über die Wirkung der Radiumbehandlung bei Lichen ruber planus kann ich nicht viel berichten, da ich nur einen Fall behandelt habe; bei diesem war ein guter Erfolg unverkennbar, speziell war die Wirkung der stärkeren Platten auf die sehr starke und unangenehme Affektion der Wangenschleimhaut eine außerordentlich günstige. Drei Sitzungen zu 5 Minuten nur mit Kautschuk gefiltert genügten zur Erreichung des Erfolges.

3. Ich komme nunmehr zu Affektionen der Haut, bei denen die eben erwähnten sehr schwachen Bestrahlungen nicht zum Ziele führen und wo wir schon Dosen anwenden müssen, die die gesunde Haut zu verändern imstande sind, wo also die Dosis efficax und die Dosis nocens schon näher aneinanderrücken und daher schon Kunstgriffe nötig sind, um unerwünschte Nachwirkungen zu verhüten. Dazu gehört: Abdecken der gesunden Partien mit starken Filtern, Bestrahlung in Etappen, Auseinanderziehung der Einzelsitzungen, Kreuzfeuermethode, geeignete Filtrierung der Strahlung.

Bei Angiomen resp. Kavernomen wurde in 12 Fällen mit Radium resp. Mesothorium behandelt. Die eigentlichen Naevi flammei wurden mit den schwachen Platten ohne Filtrierung oder mit Filtrierung durch 1 Plättchen Stanniol in Einzelsitzungen von 10—12 Stunden behandelt. Die eintretende Reaktion bestand dabei in einem ganz geringen Erythem. Die Sitzungen können dann nach einigen Wochen wiederholt werden. Mit den stärkeren Platten haben wir eine und dieselbe Stelle nicht länger als 2 Stunden in einer Serie bestrahlt, meist auf 4 bis 8 Einzelsitzungen an aufeinanderfolgenden Tagen verteilt. Bei den kavernösen Angiomen wurden die stärkeren Platten in derselben Weise angewandt, außerdem die Röhrchen unter



Benutzung von Aluminiumfiltern (0·35—0·5) mit gleichen Applikationszeiten, womöglich unter Anwendung der Kreuzfeuermethode. Die Einzelserien wurden nach Pausen von 4—8 Wochen wiederholt. Auf diese Weise sind meist kaum merkbare Reaktionen der normalen Haut aufgetreten, die wir besonders bei den flachen Naevi flammei des Gesichtes unter keinen Umständen zu überschreiten wagten. Aus diesem Grunde sind wohl auch unsere Resultate bei diesen Naevi flammei keine sehr befriedigenden gewesen, wir haben höchstens Abblassungen gesehen. Nur in einem Falle haben wir stärkere Bestrahlungen vorgenommen, die zu stärkeren Reaktionen (Erosion mit Borkenbildung) führten, hier war stellenweise eine sehr starke Rückbildung des Angioms erzielt worden, der Erfolg aber ein nicht gleichmäßiger, so daß der kosmetische Endeffekt nicht sehr gut war. Befriedigend waren dagegen die Resultate bei den Kavernomen, bei denen stets eine weitgehende Rückbildung oder völliges Verschwinden erzielt wurde.

Pigmentnaevi wurden mit Ausnahme eines Falles der Behandlung nicht unterworfen, da die bisher vorliegenden Angaben der Literatur nicht günstig lauteten.

4. Ein günstiges Objekt für die Radiumtherapie fanden wir in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren in den Keloiden (9 Fälle). Oberflächliche Keloide können mit den stärkeren Platten nur durch Kautschuk in Sitzungen von 2 Stunden (auf einmal oder auf mehrere Tage verteilt) behandelt werden. Ich habe diese Methode in letzter Zeit verlassen und fast immer mit stärkerer Filtrierung und Benutzung der Gammastrahlung bestrahlt und zwar bei Verwendung der stärkeren Platten in Sitzungen von 12—24 Stunden (Fig. 9 und 10), bei den Röhrchen in Sitzungen von 6—10 Stunden; letzteres nur dann, wenn Reaktionen mäßigen Grades in Kauf genommen werden durften. Schon kurze Zeit nach der Bestrahlung werden die Keloide weicher und flachen dann allmählich ab. Bei den sehr starken Keloiden wie Fig. 11, 12, die im Anschluß an schwere Verbrennung aufgetreten waren, führten erst mehrere Serien unter Verwendung reiner Gamma-Strahlung zu einem wirksamen Effekt.

5. Bei Lupus vulgaris (4 Fälle) waren die Erfolge



nicht sehr befriedigend. Ulzerationen überhäuteten sich zwar, diffuse Infiltrationen gingen zurück, aber die Lupusknötchen selbst blieben auch bei Bestrahlungen, die zu Erosion und Borkenbildung führten, fast unbeeinflußt. Es ist vielleicht möglich, bei längeren Sitzungen und ausschließlicher Verwendung härterer Strahlung bessere Resultate zu bekommen, besonders wenn man stärkere Reaktionen mit in Kauf nimmt, vorläufig haben wir die Lupus vulgaris-Fälle meist sofort der Finsenbehandlung zugeführt.

6. Die günstige Einwirkung der Radiumstrahlen auf die Kankroide und Karzinome der Haut ist so vielfach bestätigt worden, daß über die Verwendbarkeit der Radiumtherapie auf diesem Gebiete kein Zweifel herrschen kann. Die Art der Behandlung richtet sich nach der Tiefe, bis zu der der karzinomatöse Prozeß in der Haut oder der darunter gelegenen Gewebsschichten vorgerückt ist. Bei ganz oberflächlichen Kankroiden, die lange stationär und oberflächlich bleiben, kann man mit der Gesamtstrahlung und kurzen Expositionszeiten auskommen, bei Karzinomen, deren Tiefe nicht 0·5 *cm* überschreitet, nehmen wir schwache Filter, die noch einen mehr oder weniger großen Teil der Betastrahlen durchlassen und etwas längere Expositionszeiten, bei tiefer gehenden Karzinomen arbeiten wir mit reiner Gammastrahlung und langen Expositionen. Die Zeiten und die Mengen Substanz, mit denen man in den einzelnen Fällen einen Erfolg erzielen kann, sind außerordentlich verschieden. Bei kleinen oberflächlichen Kankroiden genügte eventuell eine einmalige oder selten wiederholte Applikation einer 10 *mg* Mesothoriumkapsel mit Kautschuk umhüllt, um Heilung zu bewirken (Fig. 13, 14), andere Fälle erfordern eine viel energischere und oft wiederholte Behandlung. Wenn es sich um eine maligne Neubildung handelt, brauchen wir auf die Reaktion der normalen Umgebung nicht die Rücksicht zu nehmen, die wir bei den obenerwähnten Hautaffektionen für unbedingt nötig halten. Während das Prinzip hierbei ist, mit dem Minimum von Strahlenenergie auszukommen, um von der merklichen Reaktion möglichst weit abzubleiben, ist das Prinzip der Karzinombehandlung, möglichst viel Strahlenenergie zur Wirkung ge-



langen zu lassen, ohne Rücksicht auf eventuelle Reaktionen der gesunden Umgebung; wenn nur diese Reaktionen, deren Effekt wir abschätzen müssen, in ihren Folgen nicht störender sind als der Krankheitsprozeß. Wenn wir in jedem derartigen Falle so energisch wie möglich behandeln, und wenn wir die Behandlung auch nach scheinbarer Abheilung nicht sofort abbrechen, sondern noch weiter fortführen, werden auch die Ergebnisse bezüglich der Rezidive noch günstigere werden. Trotz Anwendung energischer Behandlung bleiben immerhin einige Fälle übrig, die sich refraktär erweisen und auch solche, die zu raschem Wachstum angeregt werden. Unter 22 Fällen von Hautkarzinomen haben wir je ein Beispiel dieses Verhaltens zu verzeichnen:

1. Ein handtellergroßes ulzeriertes Karzinom der Schläfengegend, das mit dem Knochen fest verwachsen war und z. T. auf die Ohrmuschel übergriff. Trotz starker Bestrahlung, die längere Zeit durchgeführt wurde, blieb das Karzinom absolut unbeeinflußt.

2. Ein großes ulzeriertes Karzinom von der Wangenschleimhaut ausgehend, mit enormen Zerstörungen der einen Gesichtshälfte und zahlreichen Drüsenmetastasen am Hals. Unter starken Bestrahlungen trat ein rascher Zerfall ein, aber gleichzeitig ein rapides Wachstum an der Peripherie mit zunehmender Kachexie und baldigem Exitus.

Am günstigsten verhalten sich die kleinen, oberflächlichen, sehr langsam wachsenden Kankroide alter Leute, deren gute Beeinflußbarkeit auch durch Röntgenstrahlen schon lange bekannt ist und bei denen man einen Erfolg mit Sicherheit voraussagen kann.

Bei dieser Form erzielt man die kosmetisch schönsten Resultate, wenn man mit den Plattenapparaten nur mit Kautschukumhüllung kurze Einzelsitzungen in ein- bis dreitägigen Intervallen vornimmt und in einer Serie eine Gesamtexposition von 2—3 Stunden nicht übersteigt. Eine oder mehrmalige Wiederholung derartiger Serien erfolgen nach Bedarf in Abständen von 3—6 Wochen bis zum absolut restlosen Verschwinden. Bei tiefergehenden Hautkarzinomen sind energischere Behandlungen nötig. Wir behandeln mindestens 1 *cm* in die gesunde Peripherie hinein und verwenden Filter, die den größten Teil der Beta-Strahlen absorbieren. Benutzt werden Röhren oder Platten unter möglichster Ausnutzung der Kreuzfeuermethode. Die einzelne Sitzung wird auf 12—48 Stunden ausgedehnt und je

nach der Reaktion in kürzeren oder längeren Intervallen wiederholt. Am resistentesten erwiesen sich Karzinome, die mit dem darunter liegenden Knochen verwachsen waren. Hier müssen lange Zeit hindurch immer wieder 1—2tägige Bestrahlungen mit reiner Gammastrahlung vorgenommen werden. Es gelingt dann auch refraktär erscheinende Fälle doch noch der Heilung zuzuführen. Unter den mit Radium auf diese Weise geheilten Fällen befinden sich auch solche, welche vergeblich vorher mit Röntgenstrahlen behandelt worden waren und zwar in sehr kompetenten Instituten. Figuren 17—22 zeigen einige Beispiele.

In resistenteren Fällen empfiehlt es sich auch, gleichzeitig mit Arsenpräparaten — wir bevorzugen intravenöse Salvarsaninjektionen — der Strahlentherapie zu Hilfe zu kommen, wie dies von Ferdinand Blumenthal u. a. empfohlen wird. Wir haben auch in geeigneten Fällen den Tumor mit kolloidalen Kupferlösungen z. B. Elektrokuprol oder Kuprase infiltriert und dann sofort bestrahlt, wie das von Löwenthal-Braunschweig angegeben wird und glauben besonders von letzterer Maßnahme eine Verstärkung der Strahlenwirkung gesehen zu haben. Jedenfalls muß es unser Bestreben sein, bei der Karzinomtherapie, jede und auch die kleinste Unterstützung der Strahlenwirkung auszunutzen. Von der Verwendung des Cholins bei äußeren Karzinomen haben wir bis jetzt Abstand genommen.

6. In drei Fällen von Karzinom der Haut hatten wir Gelegenheit, gleichzeitig bestehende Verrucae seniles mit Radium zu bestrahlen und dabei in allen Fällen ein sehr rasches, völliges Verschwinden dieser Gebilde durch eine einmalige Applikation eines nur mit Kautschuk versehenen stärkeren Plattenapparates von $1\frac{1}{2}$—2 Stunden gesehen. Es ist dabei eine kaum nennenswerte Reaktion eingetreten, auch kein äußerlich sichtbarer Zerfall, sondern ein allmähliches Flacherwerden und völliges Aufgehen in der normalen Haut. (Fig. 13, 14 Stelle des Pfeiles, Fig. 23, 24.)

Die gewöhnlichen Warzen reagieren nicht ganz gleich auf die Radiumbestrahlung, in zwei Fällen sind rasche Rückgänge zu verzeichnen gewesen, ein Fall erwies sich als sehr resistent und fast unbeeinflußbar.

7. Im Anschluß hieran sei ein Fall von Sarcoma idio-



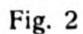
pathicum haemorrhagicum multiplex Kaposi erwähnt, bei dem eine außergewöhnlich reichliche Aussaat von Effloreszenzen vorhanden war. Hier bewirkten Bestrahlungen mit ungefilterten Platten von zweistündiger Dauer gewisse Rückbildungen an einzelnen Stellen, im ganzen war aber kaum eine bemerkenswerte Wirkung zu verzeichnen, Pat. ist später an inneren Metastasen gestorben, Bayet berichtet über einen Fall, der gut beeinflußt wurde.

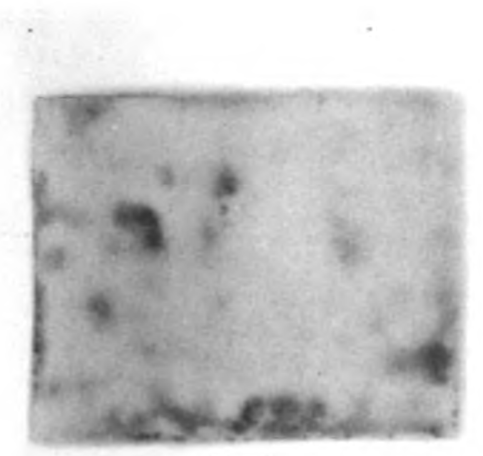
8. Von Affektionen der Schleimhaut soll zunächst die Leuplakie erwähnt werden, die durch die Radiumbehandlung mitunter sehr günstig beeinflußt wird. Wir haben 6 Fälle bestrahlt, in 4 Fällen war ein sehr guter Rückgang zu verzeichnen, in 2 Fällen war keine nennenswerte Einwirkung vorhanden.

9. Karzinome der Wangenschleimhaut scheinen recht ungünstig für die Radiumbehandlung zu sein, in drei hierhergehörigen Fällen haben wir keinen Erfolg erzielt, ebenso scheint das Zungenkarzinom ein ungeeignetes Objekt zu sein, wenigstens haben wir in 4 Fällen keine Besserung, sondern nur einen teilweisen Zerfall des Karzinoms gesehen. Wir versuchen neuerdings auch bei diesen Tumoren durch Einlegen kleiner Röhrenapparate in den Tumor die Chancen zu verbessern.

10. Geschwülste der Tonsillen, vor allem Lymphosarkome geben relativ günstige Resultate, wenn die Tumoren mit dem Troikart an verschiedenen Stellen angestochen werden und die Röhrchen direkt in die Geschwulst ohne Filter eingelegt werden können. Die 30—50 *mg* Mesothorium haltenden Silberröhrchen werden an jeder Stelle etwa 1 Stunde liegen gelassen und die Sitzungen jeden zweiten bis dritten Tag vorgenommen. Es erfolgt ein sehr bald wahrnehmbarer Rückgang der Geschwülste. Wir haben neun derartige Fälle behandelt, bei denen teilweise erhebliche Drüsenschwellungen am Halse bestanden. Zwei von diesen sind gestorben. Der eine Pat. zeigte zunächst außergewöhnlich rasch einsetzenden Rückgang der Geschwülste auf äußere Bestrahlung, die intratumorale Behandlung begann hier leider etwas zu spät, als schon ausgebreitete Drüsenmetastasen selbst in der Inguinalgegend bestanden. Es trat bald Kachexie und Exitus ein. Der zweite Fall zeigte große Tumoren der Tonsillen mit enormen Metastasen am Hals, den Achseln und den Leistenbeugen. Auch hier trat an den bestrahlten Partien ein rascher Rückgang der Tumoren ein, der Exitus erfolgte aber an inneren Metastasen. Es ist


Fig. 1


Fig. 2


Fig. 3

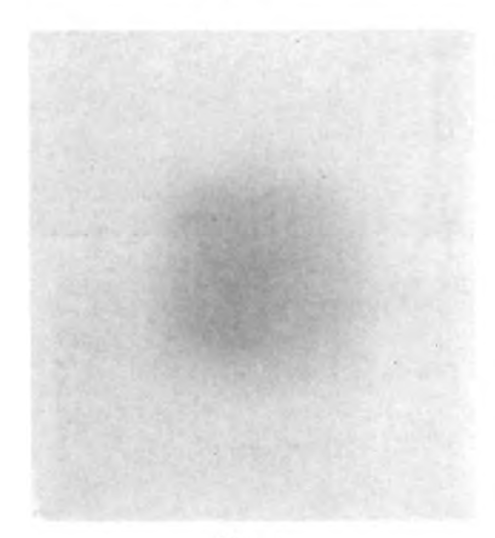
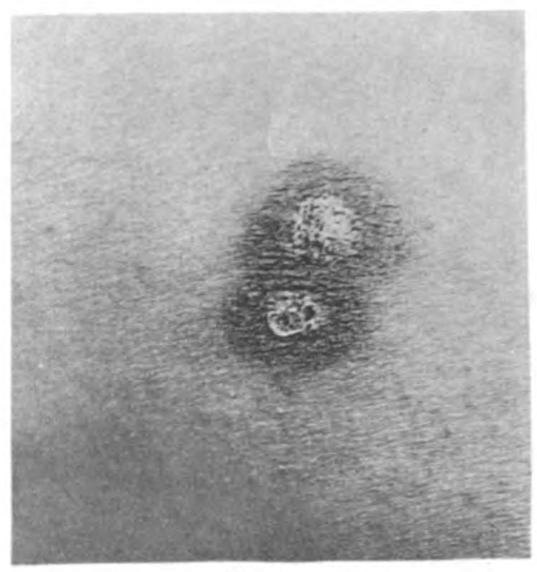

Fig. 4


Fig. 5


Fig. 6

Halberstaedter: Radiumtherapie äußerer Erkrankungen. Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

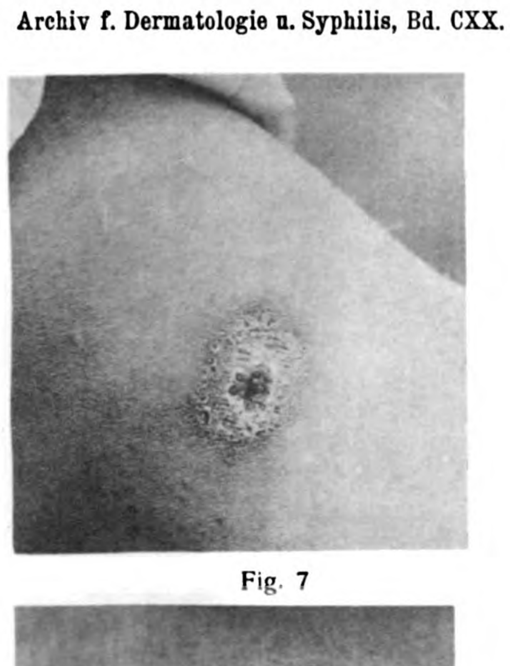


Fig. 7



Fig. 8

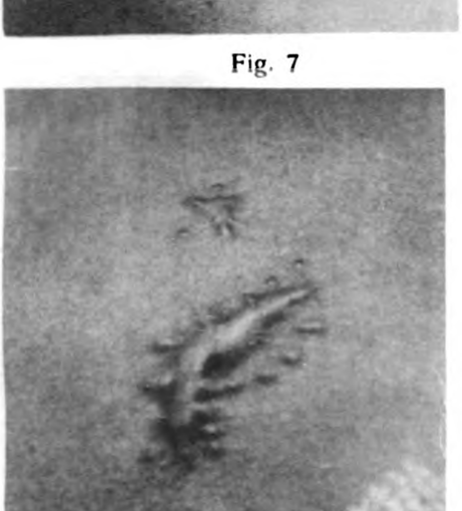


Fig. 9

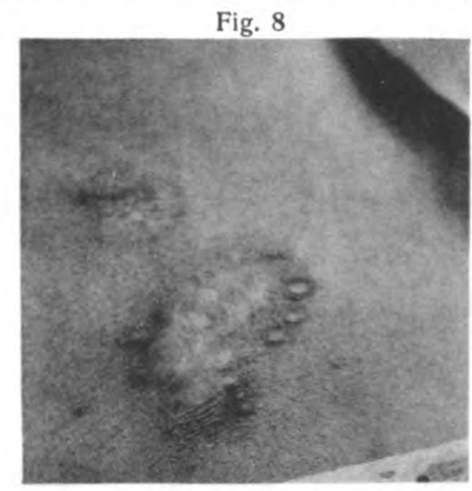


Fig. 10

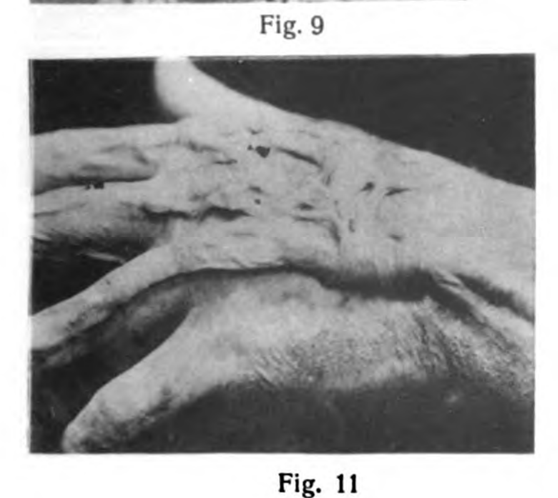


Fig. 11

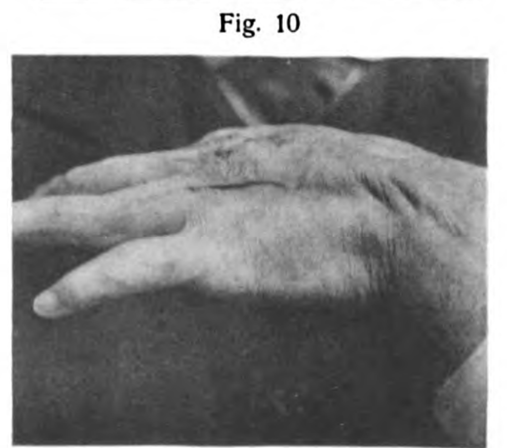


Fig. 12

Halberstaedter: Radiumtherapie äußerer Erkrankungen. Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



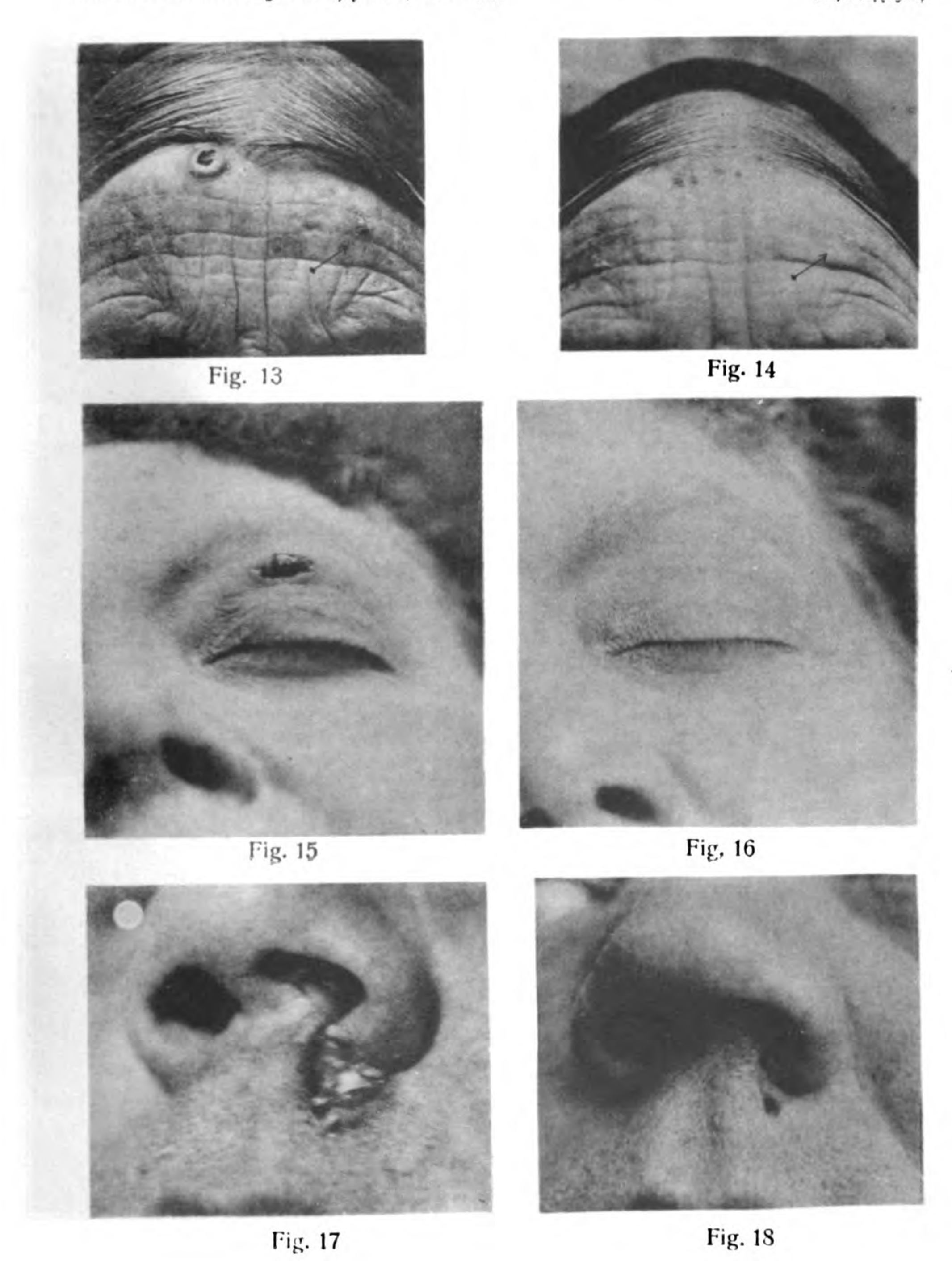


Fig. 13
Fig. 14
Fig. 15
Fig. 16
Fig. 17
Fig. 18

Halberstaedter: Radiumtherapie äußerer Erkrankungen.

Lichtdruck v. Max J...

Fig. 19

Fig. 20

Fig. 21

Fig. 22

Fig. 23

Fig. 24

Halberstaedter: Radiumtherapie äußerer Erkrankungen.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



Fig. 25

Fig. 26

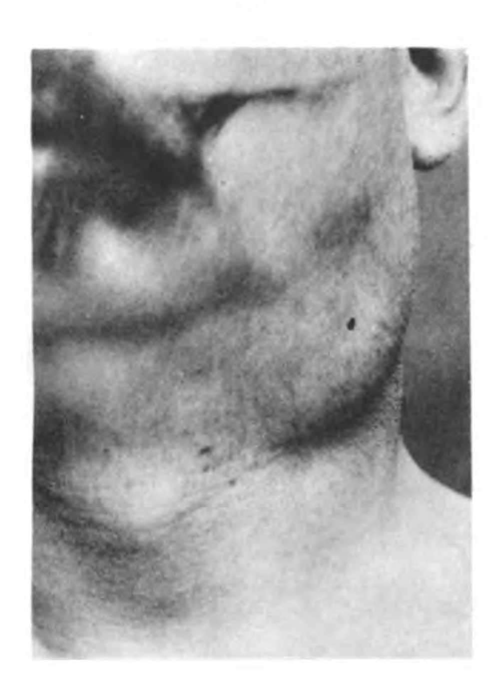


Fig. 27



Fig. 28

Halberstaedter: Radiumtherapie äußerer Erkrankungen.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

klar, daß in solchen Fällen, wo es sich bereits um eine allgemeine Sarkomatose handelt, die örtliche Radiumbehandlung keine Heilung bewirken kann. Vier von den erwähnten Fällen sind zur Zeit geheilt, d. h. es ist seit 5 Monaten weder an den Drüsen noch an den Tonsillen etwas Pathologisches makroskopisch zu erkennen, die anderen Fälle sind bereits weitgehend gebessert, aber noch in Behandlung.

11. Drüsenaffektionen aller Art werden durch die Radiumbehandlung sehr günstig beeinflußt und zwar sowohl sarkomatöse Drüsen, wie Drüsenschwellung bei Hodgkinscher Krankheit, maligne Lymphome, tuberkulöse Drüsen. Weniger beeinflußbar sind karzinomatöse Drüsen. Für die Therapie kommt langdauernde Bestrahlung mit Gammastrahlung nach der Kreuzfeuermethode in Betracht. Fig. 26, 27 zeigen sarkomatöse Drüsen vor und nach der Behandlung.

Unter Berücksichtigung der in der Literatur zahlreich niedergelegten Resultate und auf Grund unserer eigenen Beobachtungen müssen wir sagen, daß die Radiumtherapie bei äußeren Erkrankungen außerordentlich dankbar ist und kaum entbehrt werden kann.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXX—XXXIV.

1. Emailplatte 1:2 *cm*, enthaltend 5 *mg* Radiumbromid direkt auf Bromsilberpapier.

2. Emailplatte 2:2 *cm*, enthaltend 10 *mg* Radiumbromid; ebenso.

3. Emailplatte 4:5 *cm*, enthaltend 5 *mg* Radiumbromid; ebenso, unbrauchbar.

4. Dieselbe Platte wie in Fig. 2 mit Dazwischenlage von 0·1 Blei und 3 *mm* Cofferdam.

5. Wirkung der Platte 1:2 (cf. Fig. 1) auf die Haut des Oberarms, die unbeeinflußte mittlere Partie war mit einer Lage Guttaperchapapier bedeckt.

6., 7., 8. Verlauf der Reaktion nach zweistündiger Belichtung mit der Platte wie in 5.

9., 10., 11., 12. Keloide.

13., 14. Kankroid und Verruca senilis (Pfeil).

15., 16. Kankroid des Oberlides.

17., 18. Karzinom der Oberlippe.

19., 20. Karzinom der Nase, vorher vergeblich mit Röntgenstrahlen behandelt.

21., 22. Karzinom der Brust, die Warze ist bis in die Achselhöhle verzogen, die Umgebung der Warze karzinomatös ulzeriert.

23., 24. Karzinom der Stirn, vorher vergeblich mit Röntgenstrahlen behandelt.

25., 26. Verrucae seniles an Schläfe und Ohrmuschel.

27., 28. Sarkomatöse Drüse bei Tonsillensarkom.

Eingelaufen am 11. Mai 1914.



Aus der dermatologischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses in Berlin [dir. Arzt: Prof. Dr. Buschke].

Der Icterus syphiliticus praecox unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden akuten gelben Leberatrophie.

Von Dr. **Max Michael**,
Assistenzarzt der Abteilung.

Unter den syphilitischen Viszeralerkrankungen gehören die tertiären Leberveränderungen zu den bestgekannten. Auf Grund zahlreicher pathologisch-anatomischer und klinischer Beobachtungen, von denen nur die Arbeiten von Dittrich, Virchow, Lebert und Frerichs genannt sein mögen, wird seit langem eine diffuse interstitielle und eine zirkumskripte gummöse Form sowie die luetische Perihepatitis unterschieden. Erst später, lange Zeit nach den unbestimmten Angaben Pertals wurde von Ricord, Gubler, Lanceraux und deren Schülern auf das Vorkommen eines Ikterus in der Sekundärperiode der Lues aufmerksam gemacht und besonders von Gubler und Lanceraux in ätiologische Beziehung dazu gebracht. In Deutschland ist diese Erkrankung unter dem von Lasch eingeführten Namen Icterus syphiliticus praecox bekannt geworden und erregte darum ein besonderes Interesse, weil, im Gegensatz zu den übrigen syphilitischen Lebererkrankungen, in relativ häufigen Fällen der Ausgang in akute gelbe Leberatrophie beobachtet wurde. Es sind im Hinblick darauf eine ganze Reihe von Theorien über die Entstehung des Icterus syphiliticus praecox aufgestellt worden, die zum größten Teil aus der Zeit vor der Begründung der experimentellen Syphilidologie stammen und auch demgemäß die neueren Resultate der Leberpathologie nicht berücksichtigen. Es erscheint daher bei der Bedeutung dieses Krankheitsbildes als eine nicht uninteressante Aufgabe, die bisherigen klinischen Beobachtungen mit einem großen Beobachtungsmaterial zu vergleichen und die bisherigen Theorien vom heutigen Stand der Wissenschaft zu prüfen.

Zunächst sei einmal festgestellt, welches sind die Kriterien eines Icterus syphiliticus praecox, um ihn von anderen, eventuell akzidentellen ikterischen Zuständen in den Frühstadien der



Lues zu unterscheiden? Denn bei der ungeheuren Verbreitung der Syphilis und der relativen Häufigkeit der verschiedenen Ikterusformen, z. B. des Icterus catarrhalis im jugendlichen Mannesalter, müssen solche zufälligen Kombinationen in irgend einem Prozentsatz vorkommen.

Gubler sah sich seinerzeit zur Annahme eines Zusammenhangs zwischen Lues und Ikterus durch folgende Momente veranlaßt: 1. Abwesenheit anderer ätiologischer Momente des Ikterus. 2. Koinzidenz mit sicher luetischen Erscheinungen. 3. Beginn des Ikterus gewöhnlich mit den ersten Zeichen der Generalisation der Syphilis. 4. Analogie im Verlauf und der Dauer mit anderen syphilitischen Krankheitserscheinungen, speziell des Fiebers, der Exantheme, der Gelenkschmerzen usw. 5. Störungen benachbarter Organe. 6. Reaktion auf Antisyphilitika.

Keinem einzigen dieser Momente kommt eine unbedingte Beweiskraft zu, aber die übereinstimmenden Beobachtungen einer großen Reihe Kliniker mit Ausnahme einer Divergenz über den fünften Punkt lassen mit absoluter Sicherheit — im naturwissenschaftlichen Sinne — diesen Zusammenhang als richtig erscheinen. Dennoch müssen nicht alle Fälle von Icterus syphil. praec. die sämtlichen aufgezählten Eigenschaften besitzen, ebenso wie bei akzidentellem Ikterus in den Frühstadien der Syphilis die meisten Kriterien einmal zutreffen können. Als besonders beweiskräftig sieht Engel-Reimers einen von ihm ausführlich beschriebenen Fall an, in dem zugleich mit dem Rezidivieren des Exanthems auch der Ikterus wieder auftrat. Einen ähnlichen Fall hat bereits vor ihm Quédillac beobachtet: es handelte sich um einen hartnäckigen Ikterus, der drei Monate nach dem Auftreten des Primäraffektes sich einstellte und erst heilte, als wegen, im weiteren Verlauf der Erkrankung auftretender, nässender Kondylome eine energische spezifische Therapie eingeleitet wurde. Der Ikterus rezidivierte innerhalb kurzer Zeit noch zwei Mal, das eine Mal gleichzeitig mit einem Exanthem. Beide Male verschwand der Ikterus rasch unter der antisyphilitischen Therapie. Eine gewisse Analogie dazu scheint ein auf unserer Abteilung mehrfach beobachteter Patient zu bieten, der während der Sekundärperiode gleichzeitig mit einem charakteristischen Exanthem an Ikterus erkrankte. Der Ikterus sowie die begleitende Leberschwellung verschwanden unter antisyphilitischer Therapie, um nach einem Jahr in verstärktem Maß zu rezidivieren. Ob es sich das zweite Mal wirklich bloß um einen sekundären Frühikterus gehandelt hat oder um eine der drei genannten Formen der tertiären Lebersyphilis, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen. Es sei daran erinnert, daß von Keyes und Fleisch-



hauer schon sechs Monate nach der syphilitischen Infektion bei einem aus anderweitigen Ursachen ad exitum gelangten Patienten große Lebergummata fanden, auf die während des Lebens keinerlei Symptome hingewiesen hatten. Fournier hat als zeitliche Grenzen des Auftretens des Icterus syphil. praec. die ersten drei Monate der Sekundärperiode angegeben, worin ihm viele Autoren gefolgt sind. Diese Grenze läßt sich nach beiden Richtungen nicht aufrecht erhalten.

Eine Durchsicht der Krankengeschichten der während eines siebenjährigen Zeitraums in der dermatologischen Abteilung Buschkes im Rudolf Virchow Krankenhause zur Beobachtung gelangten Ikterusfälle ergab bei 25 Männern folgende Termine: dreimal trat Ikterus kurz vor dem Primäraffekt auf, einmal wurde er gleichzeitig mit demselben entdeckt, zweimal trat er eine, zweimal zwei Wochen, einmal drei Wochen, zweimal vier Wochen nach der Entdeckung des Primäraffektes auf, in den übrigen Fällen schwankte die Zeit zwischen vier und neun Monaten nach dem Auftreten des Primäraffektes. Zweimal trat Ikterus bei zwei Jahre bestehender Lues auf. Ähnliche Resultate ergaben die Krankengeschichten der weiblichen Patienten, von denen einige jedoch einen Primäraffekt nicht bemerkt hatten. Es ist von vielen Autoren bezweifelt worden, ob ein schon innerhalb der zweiten Inkubationsperiode auftretender Ikterus zu der Syphilis in Beziehung stünde, und Ricord glaubte in einem Fall, in dem der Ikterus drei Wochen nach dem Primäraffekt auftrat, den Zusammenhang ablehnen zu müssen. Aus klinischen und experimentellen Erfahrungen steht es fest, daß die Durchseuchung des Gesamtorganismus schon in dem ersten Inkubationsstadium stattfinden kann und daß das Blut bereits in diesem Stadium infektiös sein kann.

Die drei Fälle des Auftretens des Ikterus vor der Kognition des Primäraffektes sind eine neue klinische Analogie für die bisher in diesem Sinne zu deutenden Tatsachen und seien wegen ihres großen praktischen Interesses an dieser Stelle mitgeteilt.

Den ersten Patienten beobachtete ich auf der inneren Abteilung des jüdischen Krankenhauses in Breslau und bin meinem früheren Chef, Herrn Geh. Sanitätsrat Dr. Sandberg, für die Überlassung der Krankengeschichte zu bestem Dank verpflichtet. Es handelte sich um einen 28jähr. Kaufmann, der wegen eines seit einer Woche bestehenden intensiven Ikterus das Krankenhaus aufsuchte. Die Untersuchung ergab eine Lebervergrößerung bis einen Querfinger oberhalb des Nabels, normale Milzgröße. Der Stuhl war völlig acholisch. Der Urin enthielt reichlich Bilirubin und Urobilin. Keinerlei Anzeichen für Lues, Wassermann negativ. In den ersten vier Wochen trotz der üblichen medikamentösen und diätetischen Therapie Leber- und Ikterusbefund unverändert. Dann

entwickelt sich ein zunächst kleines, oberflächliches Geschwür am Penisschaft, das als impetiginöse Effloreszenz auf Grund eines Kratzeffektes analog solchen am übrigen Körper betrachtet wird. Trotz Behandlung mit Borsalbe induriert sich das Geschwür und läßt sich schließlich als pfennigstückgroße, harte, scheibenförmige Resistenz mit der Haut verschieben. Eine Woche später, sechs Wochen nach Beginn des Ikterus, stellten sich beiderseits indolente Leistendrüsen, dann Halsdrüsen ein, die einen Zweifel an der Diagnose nicht mehr erlaubten. Die Wassermannsche Reaktion, die bei einer zweiten Blutentnahme, zu Beginn der Erosion am Penis, noch negativ war, zeigte jetzt komplette Hemmung. Auf Einleitung einer Kalomelkur mit Pulvern von 0·06 pro dosi verschwanden Ikterus und Leberschwellung völlig. Bei einer Aufnahme zwei Jahre später wegen einer gonorrhoischen Arthritis zeigte die Leber wieder eine Vergrößerung, jedoch nicht so stark wie bei der damaligen Aufnahme, kein Ikterus.

Ganz ähnlich verlief ein auf der inneren Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses beobachteter Ikterus, bei dem nach 14-tägigem Bestand ein Primäraffekt auftrat; der Ikterus verschwand rasch unter antisyphilitischer Behandlung, während die Lues ihren gewöhnlichen Verlauf nahm. (Die Notizen verdanke ich Herrn Dr Grossmann.)

Von besonderer Wichtigkeit erscheint mir ein auf unserer dermatologischen Abteilung des Virchow-Krankenhauses beobachteter Fall zu sein, der einen 23jährigen Mann mit charakteristischen Ulcera mollia an der Glans mit rechtsseitigem, hühnereigroßen, schmerzhaften Bubo betraf. Nach 14tägiger Behandlung trat Ikterus auf und eine Woche später ließen sich eine typische Induration des ursprünglichen Ulcus molle sowie beiderseitige indolente Leistendrüsen feststellen. Die Wassermannsche Reaktion ergab komplette Hemmung.

Ein ähnlicher Fall, dessen Beobachtung noch nicht abgeschlossen ist, befindet sich zur Zeit in der Behandlung unserer Abteilung.

Diese letzteren Beobachtungen sind darum besonders wichtig, weil eine Durchsicht der Ulcus molle-Krankengeschichten aus den letzten fünf Jahren in vier Fällen das Auftreten eines Ikterus ergab, für den sich ätiologische Anhaltspunkte speziell nach der Richtung des Icterus catarrhalis nicht finden ließen. Die vier Patienten entzogen sich leider vorzeitig bei noch bestehendem Ikterus der ärztlichen Behandlung, so daß eine Diagnose nicht möglich war. Dennoch legen die eben beschriebenen Fälle den Verdacht nahe, daß es sich um eine Mischinfektion von Ulcus molle mit Lues gehandelt hat, und daß der Ikterus in diesen Fällen ebenfalls das erste Symptom der Lues gebildet hat. Aus den angeführten Beispielen geht jedenfalls zur Evidenz hervor, daß der Ikterus unter Umständen das erste Symptom der Lues überhaupt bilden kann, so daß bei jedem Fall von Icterus catarrhalis genau auf etwaige luetische Symptome gefahndet werden muß.

Von welcher praktischen Bedeutung die richtige Deutung des Ikterus als eines luetischen Symptomenkomplexes sein kann, beweist der zuerst beschriebene Fall, in dem die Hartnäckigkeit des Ikterus, sehr starke Gewichtsabnahme und subjektive Beschwerden an eine die Gallengänge komprimierende Neubildung hatten denken lassen, so daß bereits eine Probelaporatomie in Erwägung gezogen wurde, die dem Patienten durch die dem Auftreten des Primäraffektes folgende Kalomeltherapie erspart blieb.

Erscheint es auf Grund dieser Beobachtungen nötig, im Gegensatz zu der Auffassung älterer Autoren, die Spezifität eines Ikterus schon bei sonst zutreffenden Symptomen in der Primärperiode eventuell im ersten Inkubationsstadium bereits anzunehmen, so kann man sich auf der anderen Seite ebenso wenig den Ansichten Ricords anschließen, der den Ikterus nur dann als der Sekundärperiode zugehörig betrachtet wissen wollte, wenn er innerhalb der ersten drei Monate nach dem Auftreten der ersten Sekundärerscheinungen auftrat. Es erscheint unwesentlich, wenn andere Autoren eine zeitliche Begrenzung von vier Monaten annehmen, vielmehr liegt das Ausschlaggebende darin, daß der Ikterus gleichzeitig oder unmittelbar vor oder nach dem Ausbruch sicherer Erscheinungen auftritt. Die zeitliche Begrenzung ist auch darum unsicher, weil die zitierten Beobachtungen von Keyes und Eichbaum die Möglichkeit von Lebergummen schon wenige Monate nach der luetischen Infektion zeigen. Solche Fälle dürften jedoch ganz verschwindende Ausnahmen bilden und bei sicheren sekundären Erscheinungen, Exanthemen, Leukoderma oder dergleichen liegt daher im allgemeinen kein Grund zu der Annahme tertiärer Prozesse der Leber vor, worauf bei der Besprechung des pathologisch-anatomischen Bildes noch zurückzukommen ist. Jedenfalls ist man auf Grund der klinischen Beobachtung berechtigt, bei sonstigen sicheren Erscheinungen einer sekundären Lues und dem Zutreffen der übrigen Kriterien einen Ikterus auch zwei Jahre nach der luetischen Infektion noch als spezifischen Ikterus der Frühperiode, als Icterus syphiliticus praecox anzusehen, jedoch wird man im allgemeinen um so vorsichtiger mit dieser Diagnose sein müssen, je länger die Infektion zurückliegt. In erster Linie sind bei länger bestehender Infektion tertiäre Prozesse und akzidenteller Ikterus, speziell Icterus catarrhalis in Betracht zu ziehen. Als Beispiel für die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten nach dieser Richtung diene folgender unlängst bei uns beobachteter Fall:

November 1911 Primäraffekt, stationär mit Schmierkur à 6 Einreibungen von 4 *g* behandelt. Anfang 1912 wegen Exanthems Thymol. acet. Spritzkur, die vom Patienten nach Abklingen des Exanthems nicht völlig zu Ende



geführt wird. Seitdem beobachtete der Patient keine weiteren Erscheinungen und unterzog sich keiner Behandlung. März 1913 Aufnahme ins Krankenhaus wegen eines seit einer Woche bestehenden Ikterus mit begleitenden Magen-Darmstörungen. Da ein katarrhalischer Ikterus als wahrscheinlich angesehen wurde, der Zusammenhang mit der aus den früheren Krankengeschichten nachgewiesenen Lues trotz positiver Wassermannscher Reaktion als zweifelhaft erschien, keine antisyphilitische, rein diätetische Behandlung, unter der der wenig intensive Ikterus innerhalb vierzehn Tagen verschwand. Ungefähr am zwölften Beobachtungstage trat eine kleinfleckige zarte Roseola auf, der einige Tage später ein außerordentlich charakteristisches papulöses Exanthem am Skrotum folgte.

Es hat sich demnach hier mit höchster Wahrscheinlichkeit nicht um einen katarrhalischen Ikterus, sondern um einen Ikterus als ersten Ausdruck eines relativ späten sekundären Rezidivs gehandelt.

Als weitere beweisende Momente für die spezifische Natur des Ikterus sind ähnliche Krankheitssymptome benachbarter Organe, ferner Analogien im Auftreten, Verlauf und Dauer mit anderen sekundären Eruptionserscheinungen, sowie schließlich refraktäres Verhalten des Ikterus gegenüber der gewöhnlichen Therapie und günstige Beeinflussung durch Antisyphilitika herangezogen worden. Auch auf das negative Moment des Fehlens jeglicher Ätiologie ist von vielen Autoren hingewiesen worden. Kurz erwähnt sei nur, daß aus diesem Grund die Fälle von Ikterus in den Frühstadien der Lues bei gleichzeitiger Gravidität eine differentialdiagnostische Entscheidung über die Ätiologie des Ikterus nicht zulassen. Ebensowenig wird man bei anderen in Betracht kommenden ätiologischen Faktoren wie Magen-Darmstörungen, starken Gemütserregungen, Nahrungsmittel- oder sonstigen Intoxikationen diese Frage beantworten können. Auf die Erkrankungen benachbarter Organe speziell des Magendarmsystems, welchen Gubler und viele andere Autoren eine große Bedeutung beilegten, soll bei der Besprechung der Komplikationen näher eingegangen werden, da über diesen Punkt die Erfahrungen der verschiedenen Autoren differieren. Um so mehr stimmen alle darin überein, daß der Ikterus eine unverkennbare Ähnlichkeit mit anderen Eruptionserscheinungen zeigt. Auch die dieser Arbeit zugrunde gelegten Beobachtungen an 40 Patienten mit Ikterus in den Frühstadien der Lues ließen diese Ähnlichkeit mit den Gelenkschmerzen oder den Fiebererscheinungen erkennen. Wie bei sonst normalen Organbefunden ein ungeklärter mehrtägiger Fieberanstieg den nahen Ausbruch eines Exanthems verkünden kann, so hat auch der Ikterus in dieser Beziehung nicht getrogen. Ein Ikterus ohne begleitende, seit kurzem bestehende oder sehr bald folgende Exantheme ist mir kaum zu Gesicht gekommen und die Beob-

achtungen über das Auftreten des Ikterus in der ersten Periode oder dem ersten Inkubationsstadium sind Haut- oder Schleimhauterscheinungen analog zu setzen.

Was die Dauer des syphilitischen Ikterus betrifft, so lassen sich keine einheitlichen Angaben darüber machen, da sie sehr von der Therapie beeinflußt wurde. Dennoch läßt sich sagen, daß ein rascherer Verlauf als vierzehn Tage kaum je beobachtet wurde, und bei rechtzeitiger Einleitung der spezifischen Therapie die durchschnittliche Dauer bis zum völligen Abklingen des Ikterus vier Wochen betrug. Obwohl dies mit den Durchschnittswerten des katarrhalischen Ikterus übereinstimmt, erlaubt dies in keiner Weise einen Schluß auf die katarrhalische Natur des Ikterus. Die in fast allen Fällen beobachtete prompte und intensive Wirkung des Quecksilbers bei Fällen, die sich der diätetischen und anderweitigen medikamentösen Therapie gegenüber refraktär verhielten, spricht im Zusammenhang mit den übrigen Momenten entscheidend für die spezifische Natur der Erkrankung. Schon am ersten Tage nach der erstmaligen Quecksilberapplikation ließ sich manchmal ein deutliches Abblassen des Ikterus eventuell Kleinerwerden der Leber konstatieren und ebenso in manchen Fällen ein Stillstehen der Besserung bei Aussetzen des Hg wegen einer Stomatitis oder sonstiger Gründe. So vorsichtig man mit der Verwertung des Schlusses ex juvantibus sein muß, eine so gewichtige Stütze bildet er für den Zusammenhang zwischen Ikterus und bestehender Lues, den man auf Grund aller angeführten Argumente tatsächlich als gesichert ansehen kann.

Die klinischen Erscheinungen des Icterus syphiliticus praecox sind bisher noch nicht in alle Einzelheiten geklärt, da die meisten Autoren nur diejenigen klinischen Momente mitgeteilt haben, die ihnen für die Pathogenese bedeutsam erschienen. Es wechseln daher auch über die wichtigsten klinischen Momente die Ansichten der einzelnen Autoren. Zunächst wird von vielen Autoren, am nachdrücklichsten von Mauriac, eine starke Leberschwellung erwähnt, die von anderen Autoren negiert oder zum mindesten nicht erwähnt wird. Auf Grund eigener Beobachtungen sind beide Angaben richtig, in manchen Fällen ließ sich auch bei sorgfältigster Untersuchung und völlig entspannten, fettarmen Bauchdecken eine Leberschwellung nicht konstatieren, während sie in anderen Fällen bis fast an den Nabel reichte und auch gemäß den Angaben von Mauriac in geringerem Grade auch nach Abklingen des Ikterus vorhanden blieb. Diese Fälle waren anscheinend jedoch eben solche Ausnahmen wie die Fälle ohne jede Leberschwellung. Die Milz war in keinem unserer Fälle vergrößert, ebenso war niemals Aszites nachzuweisen. Auffallend ist, daß bei der



Mehrzahl unserer Fälle der Stuhl Gallenfarbstoff enthielt im Gegensatz zu der Angabe fast aller älterer Autoren, daß der Stuhl acholisch sei. Nur Goldstein bericht ausdrücklich das Fehlen der Acholie im Gegensatz zum katarrhalischen Ikterus. Außer dem stets vorhandenen Urobilin und Bilirubin ließ sich bei einer großen Anzahl unserer Ikterusfälle, wie dies bereits von Buschke sowie Buschke und Zernik mitgeteilt wurde, Tyrosin und Leuzin im Urin in geringer Menge nachweisen. Dies war auch bei solchen Fällen möglich, die klinisch nicht als schwere Ikterusfälle imponierten und auch keine besondere Lebervergrößerung aufwiesen. Nach dem Abklingen des Ikterus verschwanden diese Substanzen stets aus dem Urin und ließen sich auch bei späterer Nachprüfung nicht mehr nachweisen. Von anderen Autoren liegen keine Berichte darüber vor. Die genannten Autoren haben bei Kontrolluntersuchungen Gesunder Tyrosin und Leuzin gelegentlich im Urin in Spuren nachweisen können, so daß von Buschke und Zernik selbst der Zusammenhang der Tyrosin- und Leuzinausscheidung mit dem syphilitischen Ikterus als zweifelhaft angesehen wird. Erinnert sei daran, daß von Ignatowski auch bei Leukämie und Arthritis urica Leuzin und Tyrosin im Urin festgestellt wurde, so daß eine sichere Bewertung ihres Auftretens während des Ict. syphil. und ihres Verschwindens nach dem Abklingen desselben zur Zeit noch nicht möglich ist.

Eine Funktionsprüfung der Leber mit der Straußschen Laevuloseprobe ergab keine anderen Resultate als bei beliebigen Kontrollpatienten. Auch Urobilinurie längere Zeit nach Abklingen des Ikterus konnte im Gegensatz zu Samberger bei uns nicht konstatiert werden.

Von vielen Autoren wurden, wie bereits erwähnt, konkomitierende Magendarmstörungen beobachtet und in Analogie zur Lebererkrankung gebracht. Es muß betont werden, daß weder klinisch objektive noch pathologisch-anatomische Beobachtungen über spezifische Magendarmerkrankungen der Frühperiode mitgeteilt sind. Bei einigen unserer Patienten bestanden subjektive Beschwerden wie Völlegefühl, Übelkeit, geringes Erbrechen, in den meisten Fällen fehlten sie. Veränderungen der Azidität, Blut im Stuhl wurden niemals konstant beobachtet, nur in dem erstzitierten Fall von Icterus syphiliticus im ersten Inkubationsstadium ließ sich vorübergehend Blut im Stuhl nachweisen. Die in unseren Fällen beobachteten Magendarmerscheinungen sind völlig durch den Ikterus geklärt. Dasselbe gilt von den Veränderungen der Nieren. Das Auftreten hyaliner Zylinder, eventuell geringer Albumenmengen im Harn ist vermutlich als Folge des Ikterus und nicht als davon unabhängige syphilitische Nierenerkrankung aufzufassen.



Nur in einem Fall unserer Beobachtungsreihe trat im Verlauf des Ikterus in dem zu Beginn desselben normalen Urin ein Albumengehalt von 6‰ auf, der zugleich mit dem Ikterus auf Kalomelinjektionen verschwand. Da der Patient schon fünf Jahre vorher an einer Nephritis gelitten hatte, kann man dieselbe nicht sicher als spezifisch ansehen, sondern eventuell als eine akute Exazerbation einer schon bestehenden resp. Rezidiv einer früheren Nephritis, wenngleich die prompte Wirkung des Kalomel sehr zu gunsten der ersten Annahme spricht. Ebenso wie bei der luetischen Frühnephritis auch mittels Funktionsprüfung keine Lebererkrankung im allgemeinen vorkommt, zeigen sich auch bei dem syphilitischen Frühikterus die übrigen Organe verschont. Auch die Funktionsprüfung des Pankreas, so weit sie durchgeführt wurde, ergab nur in einem Fall einen dreitägigen Ausfall der Pankreasfunktion, was vielleicht als Ausdruck einer der Leberaffektion analogen rasch vorübergehenden Störung des Pankreas aufzufassen ist.

Die zweifellos wichtigste Komplikation des syphilitischen Frühikterus stellt die akute gelbe Leberatrophie dar. Auf die Frage des Zusammenhangs zwischen beiden sei später ausführlich eingegangen. Hier seien nur die wichtigsten klinischen Tatsachen über dieselbe mitgeteilt. Seit Oppolzers erster Erwähnung des Vorkommens der akuten gelben Leberatrophie im Verlauf der primären Lues ist eine große Reihe von Arbeiten über diese Kombination erschienen und Richter und Moxter haben das vorhandene Material bis zum Jahre 1898 kritisch gesichtet, so daß in vielen Punkten auf diese Arbeiten verwiesen werden kann. Nur in einigen Punkten sei eine abweichende Meinung zum Ausdruck gebracht, so z. B. betreffs der Statistik. Unter den 40 Fällen unserer Beobachtung fanden sich 31 Männer und 9 Frauen, was einem Prozentsatz von 77·5% bei den Männern, 22·5% bei den Frauen entspricht. Unter 31 Männern kam 3 mal eine akute gelbe Leberatrophie zum Ausbruch, was einer Prozentzahl von 9·7% entspricht, unter den 9 Frauen erkrankte eine an akuter gelber Leberatrophie, was einem Prozentsatz von 11·1% entspricht, was bei den geringen absoluten Zahlen ungefähr eine ebenso starke Beteiligung des männlichen wie des weiblichen Geschlechts in bezug auf die gelbe Leberatrophie bedeuten würde. Werner sah den Icterus syphil. praecox in 0·57% der Gesamtzahl der Fälle im Gegensatz zu Engel-Reimers früheren Angaben, daß er den Ikterus in ungefähr 2% der Fälle gesehen habe. Neumann sah im Laufe von 3 Jahren 9 Männer und 4 Frauen mit syphilitischem Frühikterus, von denen eine mit akuter gelber Leberatrophie erkrankte. Goldstein sah bei Männern in 0·27%, bei Frauen in 0·23% der Fälle syphilitischen Ikterus.



Während nach diesen Beobachtungen kein wesentlicher Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Geschlecht ist, glaubte Fournier auf Grund seiner Beobachtungen ein bedeutendes Überwiegen der Frauen an der Beteiligung am syphilitischen Ikterus feststellen zu können, und Richter fand unter den 42 von ihm aus der Literatur zusammengestellten Fällen von akuter gelber Leberatrophie nur drei Männer. Auch die seitdem beobachteten Fälle von frühsyphilitischer akuter Leberatrophie beziehen sich vorwiegend auf das weibliche Geschlecht und auch nach Abzug der Kombination mit Gravidität scheint diese Erkrankung auf luetischer Basis ebenso das weibliche Geschlecht zu bevorzugen, wie dies auch bei sonstiger Ätiologie der akuten gelben Leberatrophie der Fall ist. Wichtiger als diese Frage erscheint mir die Feststellung, daß an unserem Material die Prozentzahl der Kombination beider Kranhheitsbilder 10% betrug, während Richter sogar feststellen konnte, daß die Literaturdurchsicht eine ebenso hohe Zahl der Kombinationen beider ergab, wie das reine Vorkommen des syphilitischen Ikterus. Letzteres hat sich auf Grund der angeführten anderen Autoren erfreulicherweise nicht bestätigt, und um noch andere Autoren anzuführen, sah Arnheim unter 10 Fällen einmal die Kombination mit der akuten gelben Leberatrophie und Quincke unter 7 Fällen kein einziges Mal die Kombination. Ungefähr läßt sich also auf Grund der verschiedenen Berichte feststellen, daß nach den bisherigen Mitteilungen sich der syphilitische Frühikterus in 10% der Fälle mit der akuten gelben Leberatrophie kombiniert, wobei zu berücksichtigen ist, daß die Einzelmitteilungen über Kombinationen beider sicher häufiger in der Literatur niedergelegt sind, als Einzelbeobachtungen über den Icterus syphiliticus praecox. Dennoch erscheint die Frühsyphilis eine relativ häufige Ätiologie der akuten gelben Leberatrophie zu sein, worüber weitere Mitteilungen noch zu wünschen sind.

Was die klinischen Symptome der im Verlauf des Icterus syphil. praec. auftretenden akuten gelben Leberatrophie betrifft, so unterscheiden sie sich in keiner Weise von dem sonstigen stürmischen Bild dieser Erkrankung. Der Zeitpunkt ihres Eintretens ist verschieden, manchmal nach wenige Tage bestehendem Ikterus, wie im Fall Bendig, gewöhnlich erst nach längere Zeit bestehendem Ikterus — ca. 1—2 Monate — und mit einem Prodromalstadium bis zu 4 Wochen, um dann in 1 — längstens 3 mal 24 Stunden ad exitum zu führen. Einen 14tägigen Verlauf nahm der Fall von Richter. Ganz besonders bemerkenswert sind die Mitteilungen von Senator, Buschke, Buschke und Zernik und Umber über protrahierten Verlauf mit schließlichem Ausgang in Heilung. Da die klinischen Kardinal-

symptome, besonders in dem Fall von Senator deutlich ausgeprägt waren, liegt kein Grund vor, an der Diagnose zu zweifeln, ebenso wie in den letzten Jahren einige einwandfreie Beobachtungen über akute gelbe Leberatrophie auf unbekannter Basis mit Ausgang in Heilung beobachtet wurden. Im Falle von Senator dauerte die Erkrankung $4^1/_2$ Monate, im Fall Buschke sechs Wochen, im Fall Buschke und Zernik traten nach 16tägigem Ikterus die Erscheinungen der Leberatrophie sehr stürmisch auf, um nach zwei Tagen ihren Höhepunkt zu erreichen, in den nächsten zwei Tagen gleich zu bleiben, dann rasch innerhalb zweier Tage abzuklingen, um innerhalb weiterer 14 Tage völlig zu verschwinden. Die Leber blieb innerhalb der ersten fünf Tage in ihrer Verkleinerung konstant, um dann in weiteren fünf Tagen zur Norm zurückzukehren. Im Falle Umber trat im Anschluß an eine Salvarsaninjektion ein Umschwung im Verhalten der psychischen und somatischen Symptome ein. In einigen Fällen von akuter gelber Leberatrophie fanden sich im Verlauf der Krankheit eigentümliche Störungen des Nervensystems, so bei Picot Sensibilitätsstörungen, Pupillenerweiterung und Amblyopie, bei Moxter und Goldscheider eine anatomisch nachweisbare Herderkrankung im Lenden- und Halsmark, im Fall von Buschke eine Neuritis optica nach Ablauf der akuten gelben Leberatrophie, so daß in diesem Fall der Zusammenhang sehr fraglich erscheint. Wie bei den Fällen von syphilitischem Frühikterus enthielt auch bei einigen dieser Fälle der Stuhl Gallenfarbstoffe.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bestanden fast immer in einer Verkleinerung der Leber, schweren parenchymatösen Degenerationen speziell von Herz und Nieren sowie Ekchymosen der serösen Häute resp. Blutungen in die serösen Höhlen. Die Leberveränderungen bestanden in einem Wechsel von graugelblichen und roten Partien, unter Verwischung der normalen Läppchenanordnung. Im mikroskopischen Bild enthielten die gelben Partien noch eben erkennbare fettig degenerierte Leberzellen, während die roten aus strotzend gefüllten Kapillaren bestanden, die überhaupt keine Leberzellen mehr zwischen sich faßten. Wucherung des interstitiellen Gewebes fand sich außerdem in einem Fall von Engel-Reimers im Bereich der roten Partie mit einzelnen gewucherten Kernen. Picot beobachtete Verbreiterung des interstitiellen Gewebes auf das Vierfache der Norm, Durchsetzung derselben mit elliptischen Kernen mit fibrillärem Fortsatz, Bildung feiner Bindegewebsfibrillen, sowie dazwischen geschlängelte ampullenartig erweiterte oder obliterierte Gallengänge. Moxter fand zugleich interstitielle Wucherung mit Ansammlung azimös angeordneter

Rundzellen sowie eingelagerten soliden Zellschläuchen, die z. T. einen feinen gekörnten Inhalt hatten. Die weitgehendsten Veränderungen hat Neumann beobachtet und als Regenerationserscheinungen unter dem Namen Regeneratio parenchymatis hepatis sub forma tumor. adenomatos. post atrophiam flavam zusammengefaßt. Thurnwald fand breite intraazinöse Züge aus kleinen Zellen bestehend. Auf die Deutung aller dieser Befunde wird bei der Besprechung der Regenerationserscheinungen eingegangen werden.

Nachdem die Annahme einer Spezifität des Ikterus in der Frühperiode durch die vorhergehenden Ausführungen gesichert erscheint und die bisherigen Beobachtungen über den Icterus syphil. praec. wie die dabei vorkommende akute gelbe Leberatrophie dargestellt sind, sei die Frage der Pathogenese des Icterus syph. praec. und des eventuellen Zusammenhangs mit der in seinem Verlauf vorkommenden akuten gelben Leberatrophie zur Diskussion gestellt. In der Auffassung des Icterus syph. praec. spiegeln sich naturgemäß die verschiedenartigen Theorien über die Genese des Ikterus überhaupt, speziell aber des katarrhalischen Ikterus wieder. Die Annahme, daß der Ikterus erst durch die Quecksilberbehandlung hervorgerufen werde, hat schon Lebert durch den Nachweis widerlegt, daß derselbe auch bei nicht mit Hg behandelten Patienten in der gleichen Weise auftrat. Gemäß der Zeit, in der die ersten Beobachtungen über Icterus syphil. praec. fallen, war man bemüht, ihn mit der Lehre vom mechanischen oder Stauungsikterus in Einklang zu bringen und suchte nach Momenten, die in den Primärstadien der Lues eine Behinderung des Gallenabflusses bedingen könnten. Die älteste dieser Theorien stammt von Gubler und nimmt ein den übrigen Schleimhautexanthemen analoges Exanthem der Intestinalschleimhäute an. Durch Übergreifen dieses Exanthems auf die Gallengänge sollte eine Behinderung der Gallenabfuhr zustande kommen. Diese Annahme läßt sich a priori nicht völlig von der Hand weisen, dennoch spricht der völlige Mangel von anatomischen Befunden wie sicherer klinischer Symptome ganz außerordentlich gegen den Zusammenhang derartiger anatomischer Veränderungen der Intestinalschleimhäute in den Frühstadien der Syphilis mit der Leberaffektion, zumal der Ikterus häufig bei makulösen Exanthemen vorkommt. Dittrich hatte allerdings schon 1849 eine ähnliche Annahme gemacht, indem er sich auf das gleichzeitige Vorkommen von Narben der Leber mit solchen der Mund- und Rachenschleimhäute stützte. Aber seit Virchows grundlegender Arbeit über die konstitutionelle Syphilis ist ein Zweifel an der Tatsache nicht mehr erhoben worden, daß die syphilitischen Lebernarben fast ausschließlich der Tertiärperiode angehören. Derartige

frühzeitig auftretende Lebergummen wie die zitierten Fälle von Keyes und Eichbaum dürften zu den allergrößten Seltenheiten gehören. Gublers Theorie hat in Chapotat, Hutchinson, Forille und Luton Anhänger gefunden, ohne daß von diesen neue Argumente erbracht worden sind. Der Gedanke, daß eine Behinderung der Gallenwege die Ursache des Ikterus sei, ist in anderer Form von Bäumler aufgenommen worden, der glaubt, daß das die Lues begleitende Fieber zu einem Magendarmkatarrh und dadurch zu einem Ikterus führen könne. Da Icterus syphil. praec. sehr häufig ohne jede Fiebersteigerung und ohne Magendarmstörungen vorkommt, ist diese Erklärung nur für solche Fälle zu reservieren, die klinisch vom Icterus catarrhalis nicht zu trennen sind. Dies dürfte jedoch nur ein kleiner Prozentsatz von Fällen sein. Ähnlichen Erwägungen wie Bäumler gibt sich Lang hin, indem er schreibt: „Es wäre aber auch denkbar, daß ein selbständiger oder vom Gastroduodenaltrakt fortgeleiteter Katarrh der Gallenwege, gleich anderen Schleimhauterkrankungen als Ausdruck eines irritativen Syphilisprozesses einen einfachen Ikterus im Gefolge hat." Senator hält die Auffassung für annehmbarer, daß entzündliche Anschwellung der Gallengänge Ursache des Ikterus sei. Sehr viel Anklang, aber ebensoviel Widerspruch hat eine von Lancereaux aufgestellte Theorie erfahren, daß eine der Schwellung der übrigen Drüsen analoge Schwellung der portalen Drüsen durch Kompression der Gallengänge zu Ikterus führe. Diese Theorie fand darum vielfach Zustimmung, weil sie einerseits das Auftreten des Ikterus in den meisten Fällen gleichzeitig mit den sekundären Exanthemen und multiplen Drüsenschwellungen zu erklären schien, andererseits von Engel-Reimers mehrere Fälle von akuter gelber Leberatrophie im Verlauf des Icterus syph. praec. mitgeteilt wurden, bei denen die Sektion tatsächlich solche Drüsenschwellung ergab. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß in seinen Fällen tatsächlich eine auffallende Übereinstimmung in bezug auf die Schwellung der portalen und Körperlymphdrüsen bestand und daß tatsächlich durch sie eine Kompression des Ductus cysticus stattfand. Dennoch sind außer von Engel-Reimers unter allen in der Literatur niedergelegten Fällen von akuter gelber Leberatrophie im Verlauf des Icterus syphil. praec. nur von Lubinoff, Hueter, Fischer und Thurnwald portale Drüsenschwellungen mitgeteilt worden, die jedoch nach den diesbezüglichen Mitteilungen kaum zur Kompression des Gallengangs genügt haben dürften. Soweit eine mikroskopische Untersuchung stattfand, handelte es sich um eine zellige Hyperplasie. Ob es sich in den anderen Fällen wirklich um eine syphilitische Drüsenschwellung handelte, muß dahin gestellt bleiben. Aber trotz des Hinweises



von Werner, daß sich in 80% der Fälle generalisierte Lymphdrüsenschwellungen fänden, bleibt es unwahrscheinlich, daß sie die Ursache des Icterus syphil. praec. sein sollten. Neumann hat diese portalen Drüsenschwellungen, trotzdem er nach ihnen suchte, in seinen Fällen nicht gefunden. Vor allem handelt es sich bei den betroffenen Individuen um sehr ausgeprägte Haut- und Schleimhautaffektionen, so daß die regionären indolenten Drüsenschwellungen nur ein weiteres Symptom der Schwere der Infektion ist, die in vielen Fällen als Lues gravis zu bezeichnen ist. Einen Schluß auf gleichzeitige innere Drüsenschwellungen lassen die äußeren Drüsenschwellungen durchaus nicht zu, und die zitierten Fälle beweisen nur, daß solche Schwellungen gelegentlich einmal vorkommen können, nicht aber, daß sie vorkommen müssen. In keiner Weise genügt die portale Lymphdrüsenschwellung in den Fällen von Engel-Reimers, um das Zustandekommen der akuten gelben Leberatrophie aus dem Icterus syphil. praec. zu erklären. Denn aus klinischen Beobachtungen wie aus experimenteller Zystikus- oder Choledochusunterbindungen ist es längst bekannt, daß auch sehr lange bestehender völliger Zystikusverschluß z. B. bei Zystikusstein nicht zur akuten gelben Leberatrophie führt. Aber noch andere rein klinische Gesichtspunkte sind gegen diese vornehmlich von Lancereaux, Cornil, Engel-Reimers und Quincke vertretene Theorie geltend gemacht worden. Bekanntlich liegen die Lymphbahnen und -Drüsen des Gallensystems derartig angeordnet, daß Schwellung der portalen Drüse unbedingt Pfortaderdrucksymptome auslösen müßte, wie z. B. bei metastatischen Schwellungen der portalen Drüsen infolge von Krebs. Senator macht mit Recht darauf aufmerksam, daß in diesem Fall der Ikterus von Aszites und Milztumor begleitet sein müßte, und daß deren Fehlen gegen diese Theorie spräche. Außerdem sei die Drüsenschwellung infolge von Syphilis nicht so fest und massiv, daß sie einen langdauernden Verschluß erklären könnte. Letzteres Argument erscheint mir nicht so triftig wie das erste zu sein, da bei dem geringen Sekretionsdruck der Galle schon Verstopfung einzelner Gallengebiete, nicht bloß völliger Gallenabschluß zum Zustandekommen des Ikterus genügen würde. In dem dritten der von Engel-Reimers mitgeteilten Fälle war der Ductus cysticus der, einen gänseeigroßen, prallen Tumor darstellenden Gallenblase von derben Drüsenpaketen fest umklammert, ohne daß Milztumor und Aszites bestanden. Quincke konnte wiederum tatsächlich in einem von 7 Icterus syphil. praec.-Fällen Aszites und Milztumor feststellen, die er als Ausdruck portaler Drucksymptome infolge syphilitischer Drüsenschwellungen auffaßte. Aber außer Hueter und Delaravenne konnte ähnliches nicht beobachtet werden;

und im Fall Hueter deutet der gleichzeitig bestehende Hydrothorax darauf hin, daß die Herzinsuffizienz und nicht Drüsenschwellungen Ursache des Aszites war. Als ferneres wesentlichstes Argument gegen die ätiologische Bedeutung des Verschlusses der Gallenwege, sei es durch geschwollene Lymphdrüsen, sei es durch die anderen angegebenen Momente, sei darauf aufmerksam gemacht, daß ein Hauptsymptom des Gallenabflusses, die Acholie des Stuhls fehlte. Auch an unserm Material konnte in den meisten Fällen auch bei Hinzutreten der gelben Leberatrophie das Vorhandensein der Gallenfarbstoffe während der ganzen Dauer des Ikterus im Stuhl nachgewiesen werden. Auch von anderen Autoren wird dies in den Krankengeschichten erwähnt, aber nur Goldstein macht auf die Bedeutung dieses Momentes aufmerksam. Alles in allem läßt sich daher sagen, daß im Verlauf der sekundären Lues unter Umständen portale Drüsenschwellungen vorkommen können, die vielleicht einen Ikterus verursachen können. Es dürfte dies jedoch nur ausnahmsweise einmal vorkommen und eine genügende Erklärung bildet die Lancereaux-Engel-Reimerssche Theorie weder für den Icterus syphil. praec. noch für die im weiteren Verlauf sich entwickelnde akute gelbe Leberatrophie.

Gegenüber der auf einige interessante klinische und pathologische Befunde gestützten Theorie von Lancereaux und Engel Reimers haben einige andere Erklärungsversuche nur den Wert subjektiver Vermutungen und seien als solche in historischer Reihenfolge registriert. Ory und Déjérine glaubten, daß die Depression der meist weiblichen Patienten über die luetische Infektion den Ikterus auslöse. Besondere psychische Depression konnte bei sämtlichen unserer Patienten ausgeschlossen werden. Auch Laporte wandte sich auf Grund seiner Beobachtungen gegen diese Annahme und glaubte in skrofulöser Diathese und elendem Ernährungszustand ein prädisponierendes Moment für den Ikterus zu sehen. Ricord nahm eine Umstimmung des Organismus durch das im Blut kreisende Virus an, die zum Ikterus disponiere. Schröder glaubte einen durch das Syphilisbakterium hervorgerufenen desquamativen Katarrh der Gallenwege als Ursache annehmen zu müssen. Quedillac nahm ein gleiches durch die Vermittlung des Blutes an. Finger und Lesser begnügen sich mit der nicht näher ausgeführten Annahme von Intoxikationserscheinungen, ebenso Richter. Bozzolo erwägt die Möglichkeit einer Mischinfektion, wogegen die vielfachen negativ verlaufenen bakteriologischen Blutuntersuchungen sprechen. Ebenso weist Richter die Annahme einer Mischinfektion von ulzerösen Hautsyphiliden aus ab, da diese nur in den allerwenigsten Fällen beobachtet wurden. „Papillenbildung“ in der Gallenblase nimmt Löwenstein an, ohne

sich näher darüber auszusprechen, ob vielleicht eine Neubildung an der Papille Vateri resp. deren Verstopfung, oder was er sonst damit meint. Neumann glaubt, daß primäre Wucherung der Gefäßwände zu einer Kompression der Gallengänge führe, jedoch haben sich bisher in keinem Falle von akuter gelber Leberatrophie solche nachweisen lassen. Von der klinischen Ähnlichkeit der akuten gelben Leberatrophie mit der Phosphorvergiftung ausgehend, glaubt Naunyn, daß es sich in diesen Fällen vielleicht um solche handelt und die Ätiologie von den Patientinnen verheimlicht würde. Hüter hat in dem von ihm erwähnten Fall mit negativem Resultat das Blut auf Phosphor untersucht, und sollte einmal anamnestischer Verdacht nach dieser Richtung bestehen, so muß die chemische Untersuchung herangezogen werden. Aber im allgemeinen kommt nach einer so großen Reihe von Einzelbeobachtungen diese Annahme nicht in Betracht.

Gegenüber diesen nicht näher klinisch begründeten Vermutungen verdient eine Theorie ernstere Erwähnung, die von Mauriac aufgestellt wurde. Mauriac nahm einen der Tertiärperiode ähnlichen Prozeß primärer interstitieller Veränderungen an. Durch Auswanderung von Leukozyten komme es zunächst zur Bildung eines Granulationsgewebes, dessen narbige Umwandlung eine Kompression der Gallengänge herbeiführe. Gegenüber dieser auch von Joseph vertretenen Theorie läßt sich einwenden, daß derartige Prozesse ihren Ausgang vermutlich in Zirrhose nehmen würden und nicht, wie in fast sämtlichen Fällen in Heilung oder in akute gelbe Leberatrophie. Umgekehrt ist es aus der Anamnese der luetischen Leberzirrhosen nicht bekannt, daß die Patienten schon in den Frühstadien der Lues an Ikterus gelitten haben. Des ferneren spricht der Umstand sehr entscheidend gegen die Annahme, daß sich bei den Fällen von Ausgang in akute gelbe Leberatrophie nur ganz vereinzelt interstitielle Veränderungen fanden und gerade bei solchen Fällen, in denen der Ikterus schon lange bestand, während in den Fällen mit erst seit kurzem bestehenden Ikterus sich überhaupt keine solchen Veränderungen fanden. Auch die von Mauriac angeführten Fälle mit gleichzeitigen malignen Syphiliden von Delavarenne beweisen nichts, da maligne Hauteruptionen keinen Schluß auf analoge Veränderungen innerer Organe zulassen. Am ehesten könnte noch der zitierte Fall von Picot als Beweis für die Auffassung von Mauriac und Joseph dienen, aber auch hier dürften die interstitiellen Prozesse, die zu einer varikösen Erweiterung der Gallengänge geführt hatten, erst sekundärer Natur gewesen sein und erst nach Zerstörung des Parenchyms eingesetzt haben, worauf bei der Besprechung der Regenerationserscheinungen einzugehen ist.

Als weiteres Argument spricht ferner gegen die Mauriac-

sche Auffassung die Tatsache, daß gerade diejenigen Leberprozesse mit primären interstitiellen Veränderungen, wie die kongenitale oder hereditäre luetische Lebererkrankung meist ohne Ikterus verlaufen. Gerade bei dieser Erkrankung sollte man am ehesten Ikterus erwarten und sein Nichtvorkommen hierbei zeigt auf das entschiedenste, daß es nicht auf die Veränderungen des interstitiellen Gewebes bei Entstehung des syphilitischen Ikterus ankommt. Auch die neueren Beobachtungen über das Vorkommen eines Ikterus bei hereditär syphilitischen Kindern haben gezeigt, daß es sich dabei entweder um eine der hereditären Lues eigentümliche gummöse Infiltration um die Gallengänge handelt, oder, wie in den Fällen von Rosenberg, um eine akute parenchymatöse Hepatitis. Letztere Beobachtung sei hier kurz zitiert.

Ein bisher gesundes drei Monate altes Kind erkrankte unter Fieber an Ikterus, Aszites, Leberschwellung, zwei Tage später trat ein makulopapulöses Exanthem am ganzen Körper auf. Trotz 3 Sublimatinjektionen nach vorübergehender Besserung nach 14 Tagen Exitus an Herzschwäche. Die Sektion ergab Durchgängigkeit der Gallengänge, keine wesentliche Konsistenzveränderung der Leber, im mikroskopischen Bild parenchymatöse Degeneration mit Quellung der Zellen, schlechter Färbbarkeit, Zerfall und stellenweise völliger Kernuntergang. Keine wesentlichen interstitiellen Veränderungen.

Diese Beobachtung gibt vielleicht auch den Schlüssel für manche Fälle der bisher sehr selten beobachteten akuten gelben Leberatrophie im Kindesalter, wenn auch, wie Friedländer richtig hervorhebt, der positive Wassermann allein nicht genügt, um die syphilitische Ätiologie zu beweisen. In jedem Fall hat man auch bei den Fällen von akuter gelber Leberatrophie ebenfalls keine interstitiellen Veränderungen nachweisen können, so daß die ihnen von Mauriac und Joseph zugeschriebene Bedeutung in keiner Weise zutreffen dürfte. Für die Annahme primärer interstitieller Prozesse lassen sich zum mindesten Argumente überhaupt nicht vorbringen.

Fast alle diese skizzierten, auf Grund eines relativ geringen Beobachtungsmaterials aufgestellten Hypothesen gehen von der Vorstellung einer mechanischen Behinderung der Gallenabfuhr aus, sei es in der Leber selbst, sei es an irgend einer anderen Stelle des Gallensystems. Aber wie die Tatsache, daß in einer großen Reihe der verschiedenartigsten ikterischen Zustände ein Hindernis für die Abfuhr der Galle auf dem Sektionstisch nicht zu finden war, schließlich die alte Lehre vom mechanischen Ikterus mehr oder minder verdrängte, müssen wir versuchen, den Sitz der Erkrankung auch für den Icterus syphil. praec. außerhalb des Gallensystems zu suchen, da die bisherigen Erklärungsversuche allenfalls für einen Teil der Ikterusfälle verwendbar waren und an schwer zu vereinenden Widersprüchen litten. Samberger hat auf Grund sorgfältiger hämatologischer

und Stoffwechseluntersuchungen einen solchen Versuch gemacht und unter Anlehnung an die alsbald zu besprechende Liebermeistersche Theorie die Blutveränderungen als das auslösende Moment des Ikterus beschuldigt. Daß Pleiocholie oder richtiger Pleiochromie der Galle nach Stadelmann Behinderung der Gallenabfuhr hervorrufen kann, ist aus Stadelmanns und Affanassiews Untersuchungen über Tolnylendiamin und Phosphorvergiftung längst bekannt, daß jedoch ein ähnlicher Vorgang dem syphilitischen Ikterus zugrunde liegt, ist wegen der prompten Wirkung des Kalomels im höchsten Grade unwahrscheinlich. Kalomel führt zu einer Verminderung der Gallenabsonderung, so daß bei der hypothetischen Gallenverdickung nach Kalomelapplikation eine noch stärkere Gallenresorption, d. h. ein intensiverer Ikterus zu erwarten wäre. Es läßt sich daraus der Schluß ziehen, daß es sich um eine Anomalie der Gallensekretion selbst handelt, wie diese auch als Grundlage eine Reihe anderer Ikterusformen speziell des Ikterus bei toxischen und Infektionszuständen angenommen wird. Diese Anomalie der Leberzellen, bei unbehindertem Gallenabfluß das Sekret in die Lymphbahnen resp. die Venen abzugeben, wird von Liebermeister als Diffusions- oder akathektischer Ikterus, von Minkowski als Parapedese der Galle und von Pick als Paracholie bezeichnet. Ohne auf viele ungeklärte Einzelheiten, wie die Deutung der Tierexperimente, ob die Gallenresorption auf dem Lymph- oder Blutwege erfolge, einzugehen, seien nur kurz folgende Tatsachen der Leberpathologie hervorgehoben, daß die Resorption der Galle im Zentrum der Azini erfolgt, daß bei frischem Ikterus die Leberzellen frei von Gallenfarbstoffen sind, sich erst bei längerem Ikterus damit beladen, kein Glyhogen mehr zu speichern vermögen und schließlich verfetten und nekrotisieren. Versuchen wir nun die Frage nach der Pathogenese des syphilitischen Ikterus bei dem Scheitern aller bisherigen Theorien dahin zu präzisieren: kann, und inwiefern kann eine syphilitische Infektion in ihren Frühstadien resp. den zugehörigen Inkubationszeiten eine schädigende Wirkung auf die Leberzellen ausüben, die im stande ist, das Zustandekommen des Ikterus sowohl, wie seinen relativ häufigen Ausgang in akute gelbe Leberatrophie zu erklären? Vergegenwärtigen wir uns die Tatsache, daß schon vor der Manifestation der Lues durch den Primäraffekt der Körper mit Spirochaeten durchseucht ist und positive Impfungsresultate aus dem Blut ergeben kann, so stellt die Tatsache, daß der Ikterus dem Auftreten des Primäraffektes unter Umständen vorausgehen kann, ein leicht verständliches Vorkommnis dar, prinzipiell durch nichts unterschieden von dem Auftreten des Ikterus zu irgend einem Zeitpunkt der Sekundärperiode. Vor allem legt die Tatsache der Allgemeininfektion des Organismus



mit den Spirochaeten den Gedanken einer lokalen Ansiedelung derselben in der Leber oder den Gallengängen — echter Spirochaetenmetastasen mit reaktiver Zellwucherung — nahe. Dieser Gedanke wurde um so näher gerückt, als es Buschke und Fischer bekanntlich schon sehr bald nach der Entdeckung der Spirochaete pallida gelang, in der Leber und Milz syphilitischer Foeten Spirochaeten massenhaft nachzuweisen. Nun ist bei fast allen seit dieser Periode zur Beobachtung gelangten Fällen von akuter gelber Leberatrophie im Verlauf des syphilitischen Ikterus die Leber auf Spirochaeten untersucht worden mit negativem Erfolg, obwohl sich im Fall von Veszpremy und Kanitz massenhaft Spirochaeten in den Hauteruptionen fanden. Auch der Versuch von Buschke und Fischer, Lebermaterial eines Falles akuter Leberatrophie bei Syphilis. in dem sich in der Leber keine Spirochaeten fanden, auf Makaken zu überimpfen, hatte negativen Erfolg. Aber auch nach dem ganzen früher skizzierten anatomischen Bild der akuten gelben Leberatrophie sind Spirochaetenansammlungen als Ursache des Ikterus nicht wahrscheinlich. Der Gegensatz zu dem reichlichen Vorkommen der Spirochaeten in der Leber faultoter Foeten oder hereditär syphilitischer Neugeborenen ist nicht wunderbar. Bei dem Fehlen der Spirochaeten in den Fällen von akuter gelber Leberatrophie ist es vielmehr wahrscheinlich, daß eine Toxinfernwirkung der im Körper vorhandenen Spirochaeten auf die Leber stattfindet. Die Auffassung von der toxisch-spezifischen Genese ohne direkte körperliche Wirkung der Spirochaeten des Icterus syphiliticus, der gelben Leberatrophie und der akuten syphilitischen Nephritis vertritt Buschke bereits in der 1. Auflage des Rieckeschen Lehrbuches; er versuchte durch Funktionsprüfungen mittels Laevuhse und Leucin-Tyrosinnachweis (cf. oben) diese Anschauung zu stützen. Es finden sich genügend Beispiele für die Toxinwirkung der Spirochaeten auf den Gesamtorganismus wie einzelne Organe, besonders in den frischen Stadien der Syphilis. Es sei nur an die Fieberanstiege erinnert, die so häufig dem Ausbruch der Exantheme vorhergehen, an die Gelenkschmerzen oder -schwellungen und an die syphilitische Nierenerkrankung. Die hohen Eiweißausscheidungen bis 70°/₀₀, das Fehlen von Blutdruckerhöhungen, die Urinmengenverminderung und die prompte Reaktion auf Antisyphilitika lassen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit annehmen, daß es sich um ausgedehnteste Parenchymerkrankungen der Nieren handelt. Trotz des Vorkommens von Spirochaeten im Urin liegt kein Grund zu der Annahme vor, daß es sich bei der spezifischen Nephritis um den metastatischen Nierenabszessen



bei septischen Prozessen analoge Veränderungen handelt. Gegenüber dieser äußerst hypothetischen Annahme wird die Annahme einer Toxinwirkung der im Blut kreisenden Spirochaten auf die Leber durch eine Reihe Analogien aus der Leberpathologie wahrscheinlich gemacht. Bei den verschiedenartigsten toxischen Zuständen, seien es anorganische oder organische Substanzen, Ptomainen, vor allem bei einer Reihe der verschiedenartigsten Infektionskrankheiten wie Erysipel, Pneumonie, Pyämie, Endokarditis wird Ikterus beobachtet. Gerade diese Ikterusformen sind es, die — früher als hämolytischer Ikterus aufgefaßt — zur Auffassung des Diffusionsikterus oder der Gallenparapedese geführt haben.

Wenn 1. die Spirochaeteninfektion schon in den Frühstadien und dazu gehörigen Inkubationsstadien eine Allgemeininfektion des Gesamtorganismus darstellt, die zu ausgedehnten parenchymatösen Entzündungen anderer Organe führen kann, wenn 2. die verschiedenartigsten Intoxikationen und Infektionen zu Ikterus führen können und wenn 3. sich aus dem Bild des syphilitischen Frühikterus in nicht seltenen Fällen das anatomische Bild einer akuten parenchymatösen Hepatitis entwickelt (cf. Fall Buschke), so erscheint auch der Schluß gerechtfertigt, daß auch den klinisch gutartig verlaufenden Fällen von syphilitischem Frühikterus eine parenchymatöse Hepatitis zu grunde liegt. Diese Annahme macht das Auftreten des Ikterus in den Frühstadien der Syphilis durchaus verständlich, analog den übrigen Erkrankungen innerer Organe in dieser Periode. Die von den früheren Autoren angegebenen Momente, Fieber. ev. Gallenstauung durch Druck geschwollener Portaldrüsen, Magendarmstörungen, mögen vielleicht unter Umständen begünstigend wirken. Samberger hat durch eine Reihe von Funktionsprüfungen mit der Straußschen Laevulosepobe geglaubt, einen verschieden hohen Grad von Funktionsstörungen der Leber bei Luetikern nachweisen zu können, was jedoch durch Untersuchungen, die Buschk'e auf seiner Abteilung nachprüfen ließ, bisher nicht bestätigt werden konnte. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß Vervollkommnung der funktionellen Untersuchungsmethoden der Leber tatsächlich funktionelle Störungen mit einer gewissen Häufigkeit ergeben würden. Hierher gehören auch die Versuche von Buschke und Zernik, durch den Nachweis von Leucin und Tyrosin im Urin bei Ikterus Syphilitischer Funktionsstörung der Leber nachzuweisen (cf. unten). Ob den Funktionsstörungen der Leber beim syphilitischen Frühikterus tatsächlich in jedem Fall eine parenchymatöse Hepatitis entspricht, ist nicht sicher festzustellen und für die Anfangsstadien des Ikterus syphil. praec. bis zu einem gewissen Grade unwahrscheinlich, ähnlich wie bei der Niere. Gerade die Analogie zur Niere veranlaßte Liebermeister,



ohne daß er hiebei besonders an die luetische Nephritis dachte, zur Aufstellung des Begriffs des akathektischen oder Diffusionsikterus, weil die Niere ein Paradigma bietet, daß anatomisch intakte Zellen funktionell schwere Störungen bieten können. Ebenso betont Minkowski die Eigenschaft der Zellen „als halbdurchlässige Membranen, unter pathologischen Umständen, Molekülen den Durchtritt zu gewähren, die durch die normale Zelle nicht hindurchzutreten vermögen. An anderer Stelle führt Minkowski den Icterus syphil. ebenso wie den bei anderen Infektionskrankheiten als Beispiel des akathektischen Ikterus auf. Auch die Befunde Eppingers der Schlängelung variköser Gallengänge bis zum Platzen und ihre Anfüllung mit Thromben spreche nicht gegen diese Auffassung.

Nur in dem zitierten Fall von Picot waren ähnliche Bilder zu sehen, die als sekundäre Prozesse zu deuten sind. Einen gewissen Analogieschluß, wie man sich vielleicht die Vorgänge bei dem Icterus syphil. praec. vorzustellen hat, lassen die sorgfältigsten Untersuchungen von Manwaring über die Veränderungen der Leberzellen bei fortgesetzten kleinen Phosphorgaben bei Kaninchen zu. Er konnte mittels eigenen Meßokulars die Wachstumsveränderungen der Zellen selbst verfolgen und konnte zunächst Verschwinden der angesammelten Nährstoffe des Glykogens beobachten, infolgedessen eine rasche Schrumpfung des Lumens der einzelnen Zelle, dem infolge der geringen Elastizität des Läppchens ein Maßverhältnis zwischen Läppchen und Zellvolumen folgte. Daraus resultierte eine Kapillarerweiterung, Zunahme der Gewebslymphe und Wucherung des Parenchyms und des Bindegewebes. Für die leichten Grade des syphilitischen Ikterus würde die Annahme einer reinen Funktionsstörung, wie z. B. der Glykogenspeicherung und Unfähigkeit, die Galle zu halten, genügen. Ob es analog der großen Reihe experimenteller Bedingungen, wie z. B. Methylalkoholinjektionen von Fischler, der erwähnten Phosphorversuche von Oppel und Manwaring wirklich in diesen Fällen unter der Einwirkung der Spirochaetentoxine zu umschriebenen Nekrosen kommt, erscheint unwahrscheinlich. Eher dürfte es sich um isolierte Zellnekrosen diffus über die ganze Leber zerstreut handeln, wie sie letzterer Autor in den meisten seiner Fälle fand. Diese kann unter Umständen recht weit fortschreiten, ohne daß der Organismus einen ernsten Schaden erleidet, da nach Versuchen von Meister an Ratten und Hunden die Leber auch noch nach Exstirpation von $^4/_5$ ihres Gesamtvolumens regenerierte. Es wären demnach alle Übergänge von rein funktionellen Zellveränderungen bis zu ausgedehntesten Zellzerstörungen der Leber denkbar. Welcher Art die Veränderungen im Einzelfall sind, läßt sich natürlich nicht

feststellen, aber es läßt sich annehmen, daß, je länger der Ikterus besteht, um so schwerer die Zellveränderungen werden. Dazu stimmt die klinische Tatsache, daß die Symptome der akuten gelben Leberatrophie erst längere Zeit nach dem Bestehen des Ikterus in die Erscheinung treten. Von Lanzillo, Goldstein, Buschke ist die Annahme eines Übergangs beider Erkrankungen gemacht worden und nur das plötzliche Einsetzen und der foudroyante Verlauf der klinischen Erscheinungen ist wohl die Ursache dafür, daß die meisten Autoren die akute gelbe Leberatrophie als ein plötzlich neues, auf unbekannter Basis hinzutretendes Moment ansehen. Faßt man die akute gelbe Leberatrophie als Ausdruck der akuten Leberinsuffizienz auf, so erscheint ihr plötzliches Auftreten eventuell mit kürzeren oder längeren Prodromalsymptomen bei schon länger bestehendem Ikterus nicht sonderlich auffallend, sondern bietet ein völliges klinisches Analogon zur Urämie. Es muß Fälle von parenchymatöser Hepatitis geben, in denen die Leberfunktion bis an den Schwellwert ihrer für den Organismus notwendigsten Funktionen heranreicht. Überschreitet die Zellzerstörung ein gewisses Maß, so wird der Grenzwert überschritten: akute gelbe Leberatrophie. Für diese Auffassung eines kontinuierlichen Übergangs zwischen rein funktionellen Veränderungen, leichter parenchymatöser Leberveränderungen und akuter gelber Leberatrophie sprechen die Beobachtungen von Buschke und Zernik über das Vorkommen von Tyrosin und Leuzin im Urin frühsyphilitisch Ikterischer und Verschwinden aus demselben nach Abklingen des Ikterus. Die Bedeutung dieser Substanzen ist jedoch noch nicht genügend fundiert, um daraus allein solche Schlüsse zu ziehen, so daß einem anderen Argument um so höhere Bedeutung nach dieser Richtung zukommt: der Ausgang der akuten gelben Leberatrophie im Verlauf der Syphilis in Heilung. Bei dem raschen Regenerationsvermögen der Leber ist es verständlich, daß unter Umständen, während des Zugrundegehens des Leberparenchyms die Neubildung von Leberzellen so rasch vorschreitet, daß der Grenzwert der notwendigsten Leberfunktionen wieder erreicht werden kann. Sind solche Fälle aus der Klinik der nichtsyphilitischen akuten gelben Leberatrophie bekannt, so kann dies bei den auf syphilitischer Basis beruhenden Fällen um so weniger erstaunlich sein, als hier eine die Ätiologie berücksichtigende Therapie möglich ist.

Betrachtet man die Sektionsprotokolle der bisherigen Mitteilungen über die frühsyphilitische akute gelbe Leberatrophie, so muß der Mangel an Regenerationserscheinungen an der Leber auffallen. Es ist dies um so auffallender, als man bei den Fällen nichtsyphilitischer Ätiologie nicht selten ziemlich

weit vorgeschrittene Regenerationserscheinungen sieht, wie die Arbeiten von Marchand, Meder, Ströbe und anderer zeigen. Nur der Fall von Neumann zeigt weit vorgeschrittene adenomartig hyperplastische Regeneration, ähnlich wie in dem Fall von Marchand. Leberepithelienneubildung fand sich in keinem Fall. Andeutung von Gallengangsprossung fand sich lediglich in dem Fall von Moxter. Es läßt sich diese Tatsache vielleicht so erklären, daß, wenn die Fälle von syphilitischer Leberatrophie überhaupt protahierten Verlauf nehmen, sie relativ häufig zur schließlichen Heilung gelangen.

Zum Schluß sei kurz die Frage der Therapie gestreift. Seit Lebert den Einwand zurückgewiesen hat, daß die Hg-Behandlung die Ursache der Leberstörungen sei, ist das Quecksilber zum alleinherrschenden Therapeutikum des syphilitischen Frühikterus geworden, und zwar hauptsächlich in Form der Schmierkur oder leicht löslicher Hg-Salze. Wie bei der Therapie der luetischen Nephritis hat sich in den letzten Jahren auch für den syphilitischen Frühikterus das schwer lösliche Kalomel als ein intensiver wirkendes und ebenso gefahrloses Mittel auf unserer Abteilung bewährt. Da Umber in einem Fall von akuter gelber Leberatrophie im Verlauf der Lues eine prompte Heilwirkung von Salvarsan sah, läßt sich bei der schlechten Prognose desselben nichts gegen einen solchen Versuch einwenden, wenngleich es meist wohl wegen seiner Giftwirkung für die Leber überhaupt bei den toxisch-syphilitischen Leberaffektionen wenig indiziert sein dürfte.

Zusammenfassung: *Im primären und sekundären Stadium der Lues, in seltenen Fällen bereits vor Ausbruch des Primäraffektes tritt mitunter Ikterus auf. Dieser Ikterus ist als durch die Lues bedingt anzusehen, wenn andere ätiologische Momente fehlen, wenn in seinem Gefolge Exantheme und Drüsenschwellungen auftreten und der Ikterus schlecht oder gar nicht auf die gewöhnliche diätetische, dagegen gut auf antisyphilitische Therapie reagiert. In ca. 10% der Fälle tritt im Verlauf des syphilitischen Ikterus eine akute gelbe Leberatrophie auf, die mit vier Ausnahmen bisher zum Tode geführt hat. Die bisherigen hauptsächlichen Theorien über die Entstehung des Icterus syphil. genügen nicht prinzipiell zu seiner Erklärung. Es handelt sich vielmehr entsprechend der Auffassung Buschkes wohl meist um eine durch die luetische Infektion bedingte toxische parenchymatöse Hepatitis, die alle Übergänge von rein funktionellen Leberzellstörungen bis zu vollständiger Zerstörung des Leberparenchyms, der akuten gelben Leberatrophie aufweisen kann. Therapeutisch kommt nach den Erfahrungen der Buschkeschen Abteilung das Quecksilber in Form von Schmierkur und neben anderen Hg-Präparaten das Kalomel in Betracht.*

Literatur.

1. Affanaszew. Über anatomische Veränderungen der Leber während verschiedener Tätigkeitszustände. Pflügers Archiv. 1883. — 2. Arnheim. Zur Kasuistik des Ikterus im Frühstadium der Syphilis. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1898. Bd. XXVI. — 3. Bäumler. Syphilis. Leipzig. 1874 und 1886. — 4. Bendig. Ein weiterer Beitrag zu dem Artikel akute gelbe Leberatrophie bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 26. p. 1229. — 5. Bozzolo. Clinica med. Anno III. Nr. 14. Zit. nach Richter. — 6. Buschke. Zur Kenntnis des Icterus syphil. praecon. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 6. — 7. Derselbe. In Riecke. Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. — 8. Buschke und Fischer. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis Bd. LXXXII. Heft 1. — 9. Buschke und Zernik. Zur Kenntnis der Lebererkrankungen im Frühstadium der Syphilis. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CVI. Heft 1—3. 1911. — 10. Chapotot. Trois cas d'ictères survenus pendant la période secondaire de la syphilis. Lyon médic. Nr. 46 und 47. p. 540. — 11. Cornil. Zit. bei Joseph und Senator. — 12. Delaravenne. Essai sur la syph. du foie chez l'adulte. Thèse de Paris. 1879. I. — 13. Dittrich. Der syphilitische Krankheitsprozeß in der Leber. Vierteljahrsschr. der prakt. Heilkunde. Bd. XXI. 1849. p. 1. — 14. Derselbe. Ebenda. Bd. XXVI. 1850. p. 33. — 15. Engel-Reimers. Über akute gelbe Leberatrophie in der Frühperiode der Syphilis. Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalten. I. Jahrg. 1889. — 16. Derselbe. Über die viszeralen Erkrankungen in der Frühperiode der Syphilis. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1892. p. 477. — 17. Eppinger. Zur Pathogenese des Icterus catarrhalis. Wiener klin. Wochenschr. 1908. — 18. Derselbe. Zieglers Beiträge. Bd. XXXI und XXXIII. — 19. Fleischhauer. Verhandlungen des Kongr. f. innere Medizin. Wiesbaden. 1893. p. 184. — 20. Finger. Die Syphilis und die venerischen Erkrankungen. 1892. — 21. Fischer. Akute gelbe Leberatrophie bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 19. p. 905. — 22. Fischler. Über experimentell erzeugte Leberzirrhose. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. XCIII. p. 427. — 23. Fournier. Études sur la syphilis chez la femme. Paris 1873. p. 926. — 24. Derselbe. Leçons sur la syphilis chez la femme. Paris 1883. — 25. Foville. Observat. de Syphilis constitutionelle avec zona et ictère. Gaz. hebdomad. 1858. p. 449. — 26. Frerichs. Leberkrankheiten. II. p. 363. — 27. Friedländer. Inaug.-Dissert. Breslau. 1913. — 28. Goldstein. 2 Fälle von Eruptionsikterus bei Syphilis. Wiener med. Wochenschr. 1904. Nr. 40 und 42. — 29. Goldscheider und Moxter. Über einen Fall von akuter gelber Leberatrophie im Sekundärstadium der Lues mit pathologischen Veränderungen im Rückenmark. Fortschritte der Medizin. 1899. Bd. XV. p. 529. — 30. Gubler. Mémoires sur l'ictère. Gaz. méd. de Paris. 1854. Nr. 13. p. 186 und Nr. 15. p. 214 etc. — 31. Hueter. Münchn. med. Wochenschr. 1898. Nr. 20. p. 644. — 32. Hutchinson. Syphilis. 1889. p. 145 und 246. — 33. Derselbe. Medical Times. 5./II. 76. p. 136. — 34. Ignatowski. Zit. bei Minkowski. Deutsche Klinik. — 35. Joseph. Über Ikterus im Frühstadium der Syphilis. Arch. f. Dermat. u. Syphilis. Bd. XXIX. Heft 3. 1894. — 36. Keyes. Zit. Schmidts Jahrbücher. 1874. Bd. CLXI. — 37. Lanceraux. Traité historique et practique de la syphilis. II édition. 1866. p. 146. — 38. Derselbe. Traité de la syphilis. édit. deux. Paris. 1873. — 39. Lang. Vorlesungen über Pathologie u. Therapie der venerischen Krankheiten. IX. 7. II. p. 249. 1884 bis 1886. — 40. Lanzillo. Giornal. internaz. desc. med. 1886. Ref. Vierteljahrschr. f. Dermatolog. Bd. XIX. 1887. p. 982. — 41. Laporte. Symptômes d'ictère grave observés dans le cours d'une syph. Thèse de Paris. Zit. Virchow-Hirsch Jahresber. 1879. p. 540. — 42. Lasch. Kasuistischer Beitrag zur Lehre von den Viszeralerkrankungen in der



Frühperiode der Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1894. Nr. 40. — 43. Lebert. Über Ikterus typhoides. Virchows Archiv. Bd. VII. 1854. — 44. Lesser. Lehrb. d. Geschlechtskrankheiten. — 45. Liebermeister. Zur Pathogenese des Ikterus. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 16. p. 365. — 46. Löwenstein. Ikterus im Frühstadium der Syphilis. Sitzg. d. Berliner dermat. Ges. 2./II. 1897. Ref. Monatsh. f. pr. Dermat. 1897. Bd. I. p. 368. — 47. Lubinoff. Ein Fall von syphilitischer Lebererkrankung mit intensivem Ikterus. Gesellsch. der Ärzte in Kasan. Ref. Arch. f. Dermat. und Syph. Bd. XXXI. p. 147 u. 150. — 48. Luton. Moniteur des hôpit. 1856 und 1857. — 49. Marchand. Über Ausgang der akuten Leberatrophie in multiple knotige Hyperplasie. Zieglers Beiträge. Bd. XVII. — 50. Manwaring. Über chemische u. mechan. Anpassung von Leberzellen bei experimenteller Phosphorvergiftung. Zieglers Beitr. Bd. XLVII. p. 331. — 51. Mauriac. Syphilis secondaire du foie. Gaz. hebdomad. de méd. et chir. 1888. Nr. 36 u. 37. p. 564. — 52. Meder. Schmidts Jahrb. 1885. Bd. CCVIII. p. 38. — 53. Minkowski. Kongreß f. innere Medizin. Wiesbaden. 1892. — 54. Derselbe. Ikterus und Leberinsuffizienz. Die Deutsche Klinik am Eingang des 20. Jahrh. V. p. 651. — 55. Derselbe. Virchows Archiv. Bd. XXXII. p. 117. — 56. Meister. Recreat. des Lebergewebes nach Abtragung ganzer Lappen. Zieglers Beiträge. Bd. XV. 1894. — 57. Moxter. Fortschritte der Medizin. 1896. — 58. Naunyn. Kongreß für innere Medizin. Wiesbaden. 1892. p. 185. — 59. Neumann. Syphilis. Nothnagels Handb. 1899. Bd. XXIII. — 60. Derselbe. Jahrb. d. Wiener Krankenanstalten. 4. Jahrg. 1893. — 61. Quédillac. Thése de Paris. 1885. Zit. nach Lasch. — 62. Oppel. Causal morpholog. Zellstudien. Mediz.-naturwissenschaftliches Archiv. Bd. II. Heft 1. — 63. Oppolzer. Zeitschrift für Wiener Ärzte. 1858. — 64. Ory und Déjérine. Bullet. de la société anat. de Paris. 1875. Zit. bei Richter. — 65. Pertal. Maladie du foie. Paris 1813. Zit. nach Gubler. — 66. Pick, E. Über die Entstehung des Ikterus. Wiener klin. Wochenschr. 1894. Nr. 26—29. — 67. Picot. Zit. Schmidts Jahrbücher. Bd. CLVIII. 1873. — 68. Quinke. Die Krankheiten der Leber. Nothnagels Handb. Bd. XVIII. — 69. Richter. Syphilis und akute gelbe Leberatrophie. Charitéannalen. 1898. 23. Jahrg. — 70. Ricord. Clinique iconographique de l'hôpit. Paris. Zit. nach Gubler. — 71. Rosenberg. Über Ikterus bei hereditärer Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 16. p. 756. — 72. Samberger. Zur Pathogenese der syphilitischen Anämie und des syphilitischen Ikterus. Arch. f. Dermat. und Syphilis. Bd. LXVII. 1893. p. 89. — 73. Schröder. Contribut. à l'étude de l'ictère syphil. second. Thèse de Paris. 1886. — 74. Derselbe. De l'ictère syphil. second. Ebenda. 1887. Zit. nach Lasch. — 75. Senator. Stoffwechseluntersuchung bei einem Fall von akuter gelber Leberatrophie mit Ausgang in Heilung. Charitéannalen. Bd. XXIII. 1898. — 76. Derselbe. Verhandl. des XII. Kongr. f. innere Medizin. Wiesbaden. 1893. — 77. Stadelmann. Der Ikterus. Stuttgart. 1891. — 78. Ströbe. Zur Kenntnis der sogen. akuten Leberatrophie, ihrer Histogenese und Ätiologie mit besonderer Berücksichtigung des Spätstadiums. Zieglers Beiträge. Bd. XXI. p 378. — 79. Thurmwald. Ein Fall von akuter gelber Leberatrophie im Frühstadium der Syphilis. Wiener med. Wochenschr. 1901. Nr. 29. p. 1379. — 80. Umber. Zur viszeralen Syphilis. Münchn. med. Wochenschrift. 1911. Nr. 47. p. 2499. — 81. Veszpremy und Kanitz. Akute gelbe Leberatrophie im Verlauf der sekundären Syphilis. Arch. f. Dermat. u. Syphil. 1907. Bd. LXXXVIII. p. 35. — 82. Virchow. Über die Natur der konstitutionell syphilitischen Affektionen. Virchow Archiv. Bd. XV. — 83. Werner. Münchn. med. Wochenschr. 1897. Nr. 27.

Eingelaufen am 14. Mai 1914.



Aus der dermatologischen Universitätsklinik in Bern.
(Prof. Dr. Jadassohn.)

Beitrag zur Genese der weichen Fibrome, nebst Bemerkungen über das Vorkommen von elastischen Fasern im Epithel.

Von Dr. **Carl Lennhoff**,
gew. I. Assistent.

(Hiezu Taf. XXXV u. XXXVI.)

Seit der grundlegenden Arbeit von Recklinghausens über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehungen zu den multiplen Neuromen ist der Zusammenhang dieser Gebilde mit den Nerven von den meisten Autoren anerkannt worden. Die Folge davon war, daß man, wenn auch meistens nicht klar ausgesprochen, für alle Fibrome der Haut mit Ausnahme der sogenannten harten diesen Zusammenhang wohl zu allgemein angenommen hat. Nur Unna vertritt in seiner Histopathologie den Standpunkt, daß es unter den als multiple weiche Fibrome diagnostizierten Tumoren außer den Recklinghausenschen Neurofibromen solche gibt, die aus der Umwandlung weicher Naevi entstehen. Unter 13 isolierten Mollusken fand er 3, in welchen an verschiedenen Stellen epitheliale Stränge nachweisbar waren. Nach ihm wird das Endstadium durch eine Geschwulst repräsentiert, die im Innern ein rarefiziertes, sehr lockeres elastinfreies Bindegewebe enthält, von einer verdünnten Oberhaut bekleidet wird und keine tiefer eindringenden Epithelleisten, Follikel oder Knäuel enthält. Um diesen Punkt gleich zu erledigen, will ich erwähnen, daß auch ich bei meinen Untersuchungen deutlich Naevuszellnester gefunden habe, allerdings nur in einem einzigen Falle, ohne systematische Untersuchungen, die Herr Professor Jadassohn einem andern Herrn aufgetragen hatte, die aber bisher nicht vollendet wurden. Ich bin zwar persönlich der Ansicht, daß man schon klinisch in fast allen Fällen Naevi und pendulierende

Fibrome unterscheiden kann, kann aber über die Häufigkeit des Vorkommens von Naevuszellnestern in solchen Gebilden, die als weiche Fibrome imponieren können, zahlenmäßige Angaben nicht machen. Das jedenfalls scheint mir festzustehen, daß für die überwiegende Mehrzahl der Fibrome diese Pathogenese nicht in Betracht kommt.

Ich möchte im folgenden auf eine bisher nicht beachtete Entstehungsweise von zu den Fibromen gerechneten Gebilden aufmerksam machen.

Bei der Untersuchung der unteren Halsgegend besonders bei Erwachsenen findet man sehr oft ein deutliches Hervortreten der Follikel, wodurch ihre reihenförmige Anordnung gegenüber der Umgebung mehr auffällt. Am häufigsten sieht man diese Veränderung bei Männern und Frauen im mittleren bis höheren Lebensalter, zuweilen auch, wenigstens bei dem hiesigen Material, bei Knaben vom 12. Lebensjahre an. Bei Männern ist der hauptsächlichste Sitz dieser Veränderung der untere Halsansatz, speziell der obere Trapeziusrand, während bei Frauen die Lokalisation oft dieselben Gegenden betrifft, oft aber auch die höheren seitlichen Partien, ungefähr an der Stelle, wo die bekannten Stäbchen in dem Kragen befestigt sind, oft auch über der stärksten Prominenz der bei den Bernern so häufigen Kröpfe. Ganz die gleichen Veränderungen findet man bei beiden Geschlechtern über der Vertebra prominens, in den Achselhöhlen, hier speziell deutlich sichtbar an ihrem vorderen Rand, zuweilen über den Spinae iliacae bei solchen Leuten, die statt Hosenträgern einen Gurt tragen. Gelegentlich (es sind jetzt etwa 3 Jahre vergangen, seitdem mir diese Verhältnisse aufgefallen sind) sah ich das Gleiche am Bein bei einem Amputierten und zwar an der Stelle, die dem oberen Rand der Manschette entsprach; ebenso bei besonders stark vorspringenden Scapulae über ihrer stärksten Hervorragung.

Aus dieser Darstellung geht hervor, daß man diesen „Status follicularis" namentlich an den Stellen konstatiert, die Druck und Reibung besonders ausgesetzt sind. Nun zeigt aber ferner die fast tägliche Beobachtung, daß dieser Zustand mit ganz unmerklichen Übergängen zu



dem führt, was man gemeinhin als Fibroma oder Molluscum pendulum bezeichnet und zwar sind die Übergänge in günstigen Fällen so, daß man neben dem ausgesprochenen Status follicularis und neben deutlich ausgebildeten Fibromen Formen sieht, bei denen man im Zweifel ist, ob man sie noch als prominente Follikel oder schon als beginnende Fibrome bezeichnen soll. Im ganzen hat man den Eindruck, daß zu Beginn der Veränderungen die Follikelöffnung hyperkeratotisch wird und daher prominiert, daß dann mit ganz seltenen Ausnahmen, in denen das Haar oder die Follikelöffnung das Zentrum des ausgebildeten Fibroms darstellt, das Gewebe neben dem Haar meistens an einer Seite ganz allmählich vorgestülpt wird und daß dies der Beginn der gewöhnlichen pendulierenden Fibrome in der unteren Halsgegend und an der Achselhöhle ist. Diese Verhältnisse sind so klar und auf Grund ihrer Häufigkeit so leicht zu konstatieren, daß man schon rein auf Grund klinischer Beobachtung die Richtigkeit dieser Auffassung beweisen kann.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigt sie vollkommen. Ich habe etwa 25 hyperkeratotische Follikel und kleinste Fibrome auf Serienschnitten untersucht und gebe im folgenden, ohne auf die einzelnen Fälle einzugehen, eine zusammenfassende Darstellung. Wie aus der Zeichnung 1 ersichtlich ist, hat man es mit einer Hyperkeratose des Follikels zu tun, der zusammen mit dem anliegenden Gewebe über die Umgebung prominiert. An einer Seite wird das anliegende Gewebe etwas zungenförmig vorgestülpt. Von irgendwie stärkeren entzündlichen Erscheinungen in der Kutis ist nichts zu sehen. Weitere Entwicklungsstadien stellen die Zeichnungen 2, 3 und 4 dar. Aus ihnen ersieht man, daß (und damit stimmen ja auch die Angaben der übrigen Autoren überein) eine geringgradige kleinzellige Infiltration vorhanden ist. Das Bindegewebe selbst ist sehr locker und weitmaschig und geht unmerklich in das darunterliegende Bindegewebe über. Zuweilen hat man den Eindruck, daß die Lymphräume erweitert sind. Von einem regelmäßigen Vorkommen einer größeren Arterie oder erweiterten Vene im

Stiel des Fibroms konnte ich mich nicht überzeugen. Nerven habe ich mit den gewöhnlichen Methoden nie gefunden.

Aus Figur 4 (von einem Präparat, das mit saurem Orzein und polychromem Methylenblau gefärbt war) ist ersichtlich, daß in dem Follikeldurchschnitt am Grunde des Fibroms elastische Fasern im Epithel sich finden. Von einer wesentlichen Veränderung des elastischen Gewebes im ganzen kann aber wohl nicht die Rede sein, und ich kann für die von mir beschriebenen Formen Unna nicht beipflichten, wenn er die Mollusca elastinfrei nennt. Dagegen habe ich fast konstant elastisches Gewebe im Epithel des Haarfollikels feststellen können, eine Tatsache, auf die man bisher nirgends geachtet hat, die aber gewiß abnorm ist. Zum Belege für das Vorkommen der elastischen Fasern im Epithel können die Abbildungen 5, 6 und 7 dienen, von denen 5 und 6 von einem Status follicularis und 7 von einem beginnenden Fibrom stammen. Ich möchte auch hier wieder betonen, daß das Elastin in der Umgebung wesentliche Veränderungen nicht aufweist, wenn ich auch zuweilen den Eindruck hatte, daß um die Follikel die elastischen Fasern etwas verdickt und verdichtet waren. Immerhin muß man ohne weiteres die Möglichkeit zugeben, daß kürzere oder längere Zeit vor der Exzision sehr wohl an den Stellen, an denen sich das elastische Gewebe im Epithel findet, Veränderungen im Papillarkörper und in der Kutis vorhanden gewesen sein können. Ich komme weiter unten auf diese merkwürdige Erscheinung noch zurück.

Aus dieser Darstellung ergibt sich, daß die isolierten Fibrome hervorgehen können aus einer Hyperkeratose des Follikels mit Vorstülpung des parafollikulären Gewebes, wobei sich häufig elastisches Gewebe im Epithel des Follikels findet.

Wie kann man sich nun die Genese der so beschriebenen Gebilde erklären? Daß Reibung den Status follicularis wenigstens wesentlich bedingt, geht, glaube ich, aus meiner klinischen Besprechung mit genügender Deutlichkeit hervor. Daß Druck mit Reibung Hyperkeratose erzeugt, ist — ich brauche nur an die Calli und Clavi zu erinnern — wohl allgemein angenommen. Wenn man die Hyperkeratose der Follikel in



gleicher Weise erklärt, so könnte man sich weiter vorstellen, daß die Vorstülpung des anliegenden Gewebes nur eine Folge der weiterwirkenden mechanischen Traumen wäre und zwar so, daß der hyperkeratotische Follikel den Widerstand böte, an dem durch die Reibung das weiche umliegende Gewebe hinaufgeschoben würde. Das könnte natürlich um so eher geschehen, wenn das elastische Gewebe, „das Skelett der Haut", funktionell beeinträchtigt wäre, wofür ich Anhaltspunkte in dem Vorkommen des Elastins im Epithel gegeben habe. (Auch bei den häufigen Fibromen an den Augenlidern scheint das traumatische Moment sehr oft eine Rolle zu spielen; doch sind die Verhältnisse hier nicht so einfach, daß man sich im einzelnen Falle davon ohne weiteres überzeugen könnte.)

Selbstverständlich bin ich mir darüber klar, daß das nur eine Erklärungsmöglichkeit ist, die mir aber auf Grund der Tatsachen sehr naheliegend erscheint. Dabei muß man aber zugeben, daß auch andere Möglichkeiten vorhanden sind; ich erinnere an die Lappenelephantiasis, ferner an Fibrome bei Acrodermatitis atrophicans, wie sie von Oppenheim (dieses Archiv, Bd. CII) beschrieben sind, die nach Verlust der elastischen Fasern an mechanischen Traumen besonders exponierten Stellen entstanden waren. Speziell scheint es mir möglich, daß z. B. auch eine perifollikuläre Entzündung der Ausgangspunkt der Affektion sein kann. Ich denke dabei in erster Linie an einzelne Fibrome, wie man sie zuweilen an anderen als den erwähnten Stellen, sieht, wobei ich häufiger das Vorhandensein einer geringgradigen Akne oder ähnlicher Prozesse beobachtete. Dieser Modus kann aber meines Erachtens für die überwiegende Zahl der an den oben beschriebenen Stellen so häufigen Fibrome nicht in Betracht kommen, da ich, wie schon erwähnt, eine primäre Entzündung in dem Status follicularis oder den beginnenden Fibromen nicht gefunden habe und auch aus Bakterien-Färbungen dieser Schnitte keinen Anhaltspunkt für diese Anschauung gewinnen konnte.

Ohne auf die lehrbuchmäßige Darstellung und die Literatur im Einzelnen einzugehen, möchte ich nur erwähnen, daß man diese bisher von mir skizzierten Fibrome nicht scharf genug hervorgehoben hat gegenüber den multiplen Neuro-



fibromen. Gelegentlich finden sich in der Literatur, z. B. in Lessers und Kaposis Lehrbüchern der Hautkrankheiten und besonders bei Pinkus, der die Fibrome am Hals von den Neurofibromen unterscheidet, Angaben, nach denen man am Grund der Fibrome Follikel findet. Speziell L. Beale (Transactions of the pathological society, 1855, VI. 313) und Hilton-Fagge (Med.-surgic. Transactions 1. III. 217) (zitiert nach von Recklinghausen) haben auf das konstante Vorkommen von Follikeln im Fibromen aufmerksam gemacht, und der letztere hat sogar die Hypothese begründet, daß das Fibroma molluscum eine Hypertrophie der beiden äußeren Schichten des Haarfollikels darstelle, eine Anschauung, die von Recklinghausen natürlich, da er diese Bildungen mit seinen multiplen Neurofibromen identifiziert, verwirft. Wie von Recklinghausen, haben viele andere auch die Bedeutung der mechanischen Traumen für die multiplen Fibrome erkannt. Es ist ja ohne weiteres klar, daß ein schon vorhandener Tumor durch Druck und Reibung, wie ich es schon oben für die weichen Naevi zugegeben habe, pendulierend werden kann. Ich möchte daher nochmals betonen, daß in diesen Fällen ein bereits ausgebildeter oder in seiner Anlage vorhandener Tumor durch mechanische Traumen, durch Eigengewicht usw. pendulierend wird, während nach der oben gegebenen Darstellung für die Fibromata pendula die mechanischen Traumen, natürlich auf Grund einer gewiß sehr verschiedenen individuellen Disposition, den die Tumorbildung primär auslösenden Reiz darstellen. Nebenbei sei bemerkt, daß die jetzige Damenmode der kragenfreien Blusen nach meiner Auffassung die Entwicklung von Fibromen an den Stellen des unteren Halsansatzes verhindern würde. Ebenso dürfte man bei Wilden an diesen Stellen seltener Fibrome finden; doch fehlen mir darüber eigene Erfahrungen.

Eine weitere Frage ist die, ob man für diese Fibrome wirklich noch die Bezeichnung „Fibrom“, das doch ein „Blastom“ im eigentlichen Sinne bedeutet, gebrauchen darf. Denn nach meiner Darstellung haben wir es nicht mit einem Bindegewebe zu tun, das strukturell verschieden von dem angrenzenden Bindegewebe ist, eine Forderung, die für die Be-



zeichnung Fibrom wohl allgemein aufgestellt wird. Ribbert sagt in seiner Geschwulstlehre: „Unter allen Umständen muß die Entstehung der Fibrome auf die Bildung eines selbständigen Gewebebezirkes zurückgeführt werden, der aus sich herauswächst. Wenn die Fibrome in andersartigem Gewebe, den Nieren, dem Herzmuskel etc. sitzen, heben sie sich von der Umgebung scharf ab. Aber auch wenn sie rings in Bindesubstanz eingebettet sind, ist ihre Grenze deutlich, weil ihre Struktur niemals ganz mit dem anstoßenden Gewebe übereinstimmt, sondern von ihm sich durch ihre Dichtigkeit unterscheidet." Borst, wie auch andere Autoren, gebraucht den Ausdruck „Cutis pendula", worunter er ein (wenig umschriebenes) weiches Fibrom der Haut versteht, das sich allmählich über das Niveau der äußern Oberfläche erhebt und zum gestielten Polyp wird.

Wie weit für Polypen der Schleimhäute eine analoge Genese, wie die von mir für die Hautfibrome angegebene, zutrifft, vermag ich nicht zu sagen, da ich darüber keine Untersuchungen angestellt habe; doch möchte ich annehmen, daß auch bei ihnen mechanische Momente eine Rolle spielen können. Der Ausdruck „Cutis pendula" würde für die von mir skizzierten Fibrome jedenfalls besser zutreffen als „Fibroma pendulum", noch besser vielleicht Fibrosis parafollicularis traumatica (eventuell pendulans). Doch wird der eingebürgerte Ausdruck „Fibroma pendulum" sich wohl nicht verdrängen lassen. Das schadet ja aber auch nicht viel, wenn man sich nur darüber klar ist, daß darunter pathogenetisch ganz verschiedenartige Gebilde zu verstehen sind.

Zum Schluß möchte ich noch einige kurze Bemerkungen anschließen über das Vorkommen von elastischen Fasern im Epithel. Daß sie in allen Schichten der Oberhaut sowohl bei dem Status follicularis wie bei den pendulierenden Fibromen vorhanden sein können, geht wohl aus den beigefügten Abbildungen hervor. Weshalb und wie sie dorthin kommen, ist allerdings eine schwer zu beantwortende Frage. Am nächsten läge es natürlich bei der von mir gegebenen Auffassung auch hier den in der Literatur vielbesprochenen deletären Einfluß mechanischer Traumen auf die elastischen



Fasern anzunehmen. Doch fehlt dazu, wie aus der etwas älteren zusammenfassenden Darstellung von Jores (Lubarsch-Ostertag 1902) hervorgeht und, soweit ich sehe, auch seither jede sichere Grundlage. Die einzigen Untersuchungen, die nach Jores in Betracht kommen, sind die von Katsurada (Zieglers Beiträge, 1902). Dieser hat die Folgen mechanischer Einwirkung auf die elastischen Fasern der Hundehaut experimentell geprüft, indem er die Haut mit Péanschen Klemmen oder Nadelhaltern quetschte und nach verschiedenen Zeiten untersuchte. Er fand dabei nach fünf Stunden schon eine bedeutende Leukozyteninfiltration, aber noch keine Veränderung der elastischen Fasern, nach sechs Stunden eine veränderte Tingibilität derselben, und erst nach längerer Zeit waren sie zu Grunde gegangen. Eine wirkliche Zerreißung der elastischen Fasern sah er dabei außer bei ganz grober Kontinuitätstrennung des gesamten Gewebes nicht. Katsurada schließt daraus, daß mechanische Traumen keine Zerstörung des elastischen Gewebes der Haut zur Folge haben, sondern daß diese erst durch die nachfolgende Entzündung hervorgerufen wird. Diese Schlußfolgerung ist aber doch wohl keine stringente. Wenn man auch die Bedeutung entzündlicher Prozesse für den Untergang elastischer Fasern nicht in Abrede stellen kann, so bleibt immerhin noch die Möglichkeit, daß sich wenigstens für unsere bisherigen Methoden ein deletärer Einfluß mechanischer Traumen erst später, d. h. später als die Entzündung, aber unabhängig von ihr, bemerkbar macht. Vielleicht lassen sich in diesem Sinne unsere Erfahrungen bei den Clavi verwerten, die doch zweifellos durch mechanische Traumen entstehen. Unter ihnen fehlt nach Unna das elastische Gewebe regelmäßig und auch Sklarek (Archiv für Dermatol. 1907) sah, wenn auch nur in einigen wenigen Präparaten, einen zirkumskripten Schwund der elastischen Fasern unter der Spitze des Clavus. Doch könnte man hier wieder einwenden, daß, wenn Sklarek auch entzündliche Erscheinungen im eigentlichen Sinne nicht fand, diese doch zu einer der Exzision vorangehenden Zeit vorhanden gewesen sein können. Soviel geht jedenfalls aus dieser kurzen Diskussion hervor, daß unsere Kenntnisse in dieser Beziehung noch äußerst mangelhaft sind und

daß wir daher auch für unsere Frage uns in dieser Beziehung auf ein „non liquet" beschränken müssen.

Beinahe ebenso unsicher wie über den Grund warum, sind wir über die Art, wie die elastischen Fasern ins Epithel gelangen. Abgesehen von den bekannten Befunden elastischer Fasern in Karzinomen und atypischen Epithelwucherungen war es Zieler (Verhandlungen der deutsch. pathol. Gesellschaft 1908), der sie zuerst bei anderen Affektionen, bei Tuberkulinreaktionen nach Quarzlampen- und Finsenbestrahlungen, fand.

Den Grund dafür sah er darin, daß eine Nekrose im Bindegewebe vorhanden war, daß diese Nekrose nicht entsprechend den schnellen Regenerationsvorgängen des Epithels eliminiert werden konnte und daß daher die elastischen Fasern als die widerstandsfähigsten Elemente der Kutis von dem rasch wachsenden Epithel umwachsen wurden. Robbi (Inauguraldissertation Bern, 1910), die aus der hiesigen dermatologischen Klinik elastische Fasern im Epithel bei Lupus erythematodes beschrieb, kann keine bestimmten Angaben darüber machen, weshalb und wie sie ins Epithel gelangen; sie betont nur, daß durch das bekannte Ödem im Papillarkörper Lücken in der unteren Grenzschicht des Epithels entstehen können, die möglicherweise bei diesem Prozeß eine Rolle spielen. Ich selbst habe, ohne speziell darauf gerichtete Untersuchungen anzustellen, im Laufe der Zeit bei verschiedenartigen Hautveränderungen elastische Fasern im Epithel gefunden. So sah ich sie bei Erythrodermie ichthyosiforme, bei Lichen pilaris, bei einem strichförmigen Naevus, bei Lichen scrophulosorum und bei Lichen syphiliticus. (Präparat von Herrn Dr. Lutz.) Gelegentlich zeigte sie mir Herr Prof. Jadassohn im Epithel bei einem Syringom. Wie sie dorthin gelangen, kann auch ich nicht sicher sagen. Die Erklärung Zielers mag vielleicht für seine Präparate zutreffen; bei den von mir untersuchten Objekten habe ich keinen Anhaltspunkt für sie gewinnen können. Denn ich fand weder Nekrosen im Bindegewebe (zuweilen allerdings Veränderungen des elastischen Gewebes der Kutis), noch regelmäßig bei diesen verschiedenen Affektionen Epithelwucherungen. Fast immer hatte ich den Eindruck, daß es das Follikelepithel mit seiner Hornschicht ist, das die elastischen Fasern enthält. Nun neigt

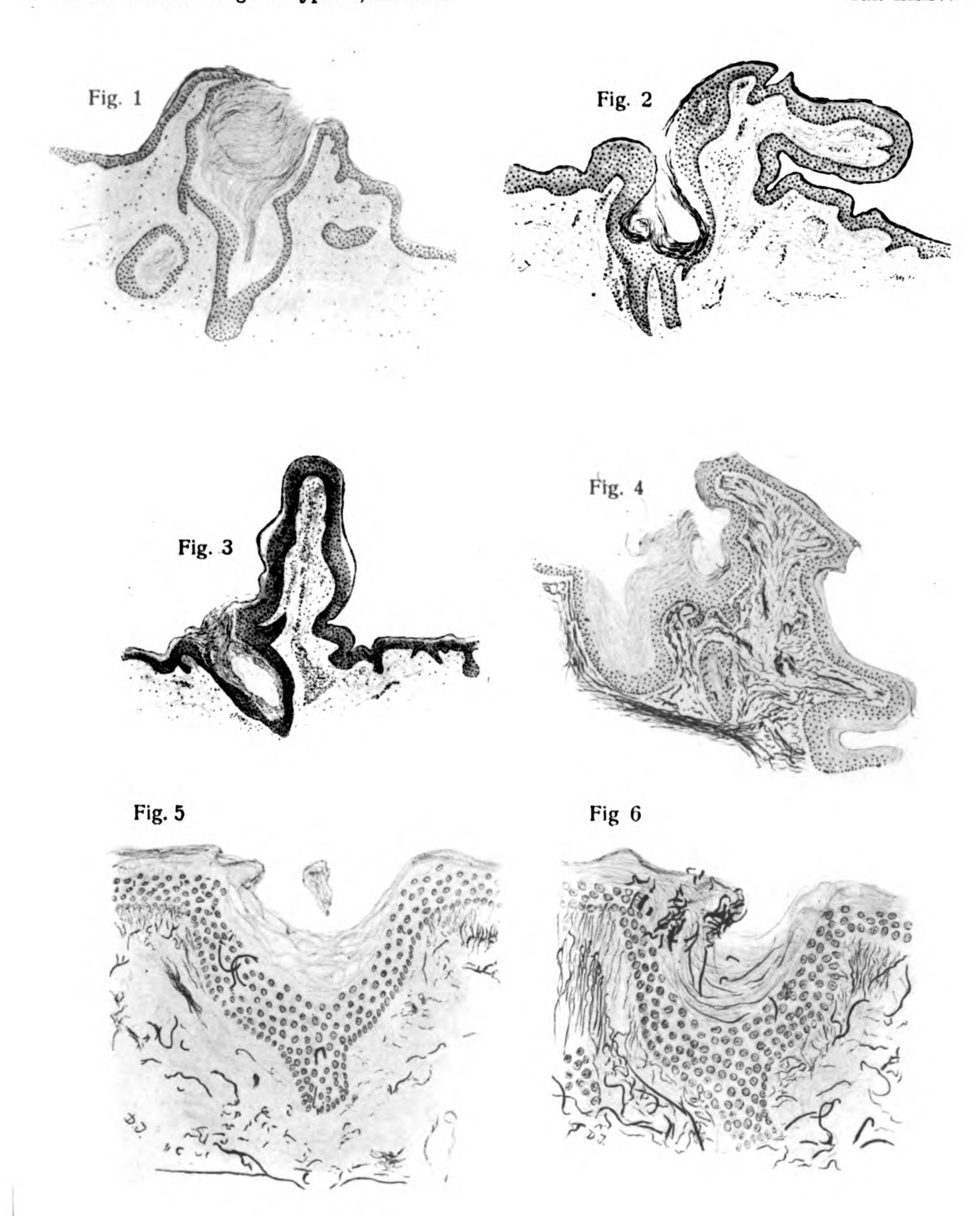


ja bekanntlich dieses Epithel zu Wucherungen, so daß man von vornherein versucht sein könnte anzunehmen, daß die elastischen Fasern vom Epithel umwachsen und dann entsprechend seiner Wachstumsrichtung an die Oberfläche geschafft werden. Aber dafür habe ich keine Beweise, wenn ich auch, wie gesagt, die Möglichkeit zugebe. Prinzipiell kann man sich, soviel ich sehe, den Prozeß in verschiedener Weise vorstellen.

Erstens: Die primäre Ursache liegt im Epithel, das aus irgendwelchen anderen unbekannten Gründen unverändertes Elastin umwächst, aus seinem Zusammenhang löst und forttransportiert.

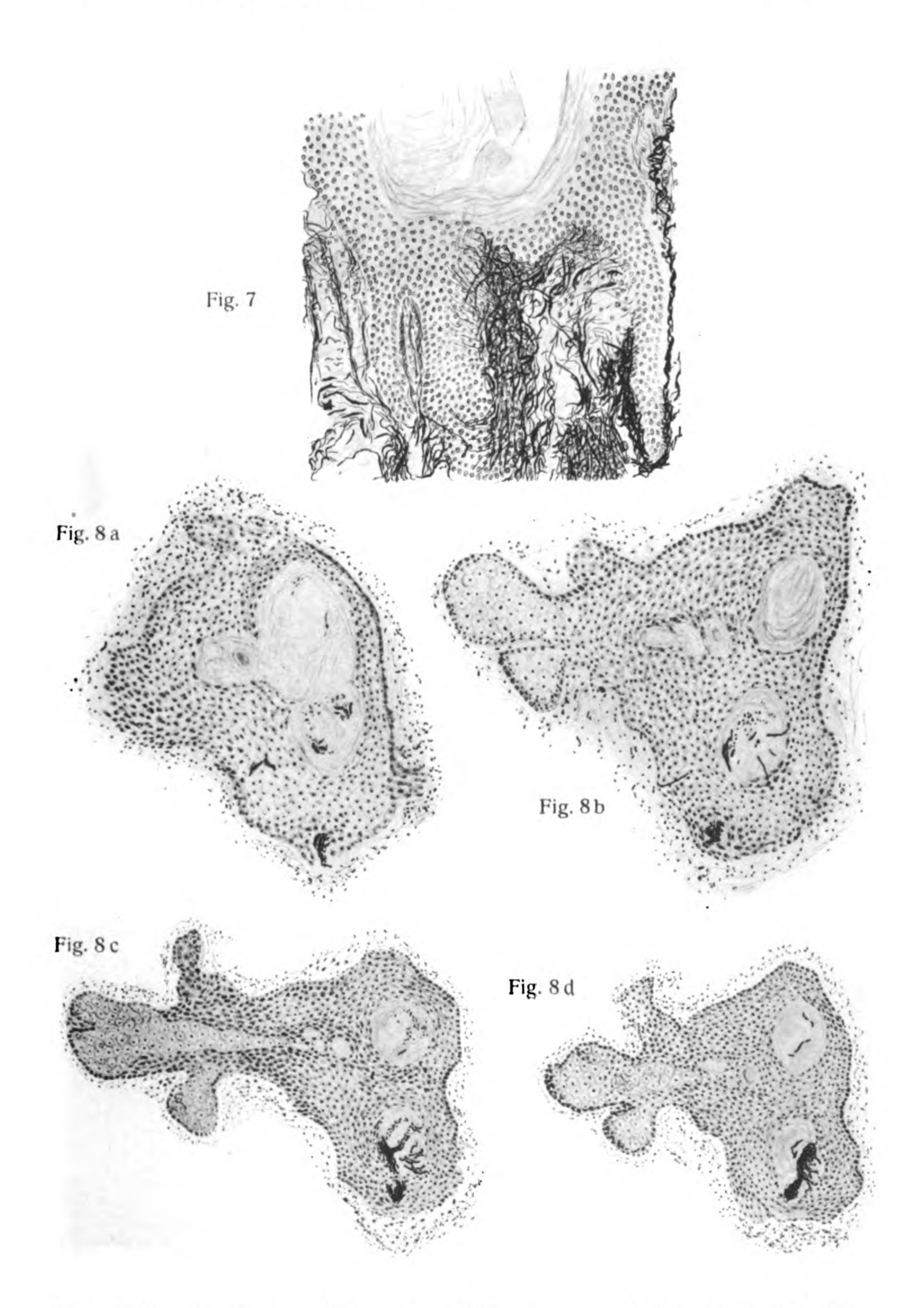
Zweitens: Die primäre Ursache liegt im elastischen Gewebe, das verändert oder schon zu grunde gegangen ist und dann entweder durch den Lymphstrom, eventuell auch durch mechanische Momente ins Epithel verschleppt wird oder als nekrotisches Material das Epithel zur Wucherung und Umwachsung veranlaßt. Selbstverständlich könnten sich diese Momente kombinieren. Ausschließen kann man auch nicht die Möglichkeit, besonders bei den häufig vorkommenden Bildern, wie ich sie in Zeichnung 7 abgebildet habe, daß das elastische Gewebe aktiv in das Epithel einwächst, eine Annahme, die aber deshalb auf besondere Schwierigkeiten stößt, weil wir von einer selbständigen Neubildung des elastischen Gewebes nichts bestimmtes wissen. Ohne weitere theoretische Erörterungen möchte ich ferner aus einer vollkommenen Serie einzelne Bilder (Figur 8 *a, b, c, d*) geben, wie ich sie gelegentlich auch bei anderen Affektionen, z. B. bei Lichen pilaris, gesehen habe. Es handelt sich bei dem Falle, von dem die Abbildungen stammen, um einen strichförmigen Naevus unter dem Kinn bei einem 15jährigen Mädchen. Bei *a* sieht man, abgesehen von elastischen Fasern im Epithel und im Innern des Follikels an der Grenze des Epithels eine Lücke in diesem, in der sich zusammengeballte elastische Fasern finden. Diese ließen sich nun, wie die Abbildungen *b*, *c* und *d* zeigen, in kontinuierlicher Ausbreitung bis in das Follikelinnere verfolgen. Daß die elastischen Fasern, wenn sie einmal ins Epithel geraten sind, entsprechend der Wachstumsrichtung fortgeschleppt werden, leuchtet ja ohne weiteres ein. Weshalb und wie aber primär





Lennhoff: Zur Genese der weichen Fibrome.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



Lennhoff: Zur Genese der weichen Fibrome.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

solche Lücken im Epithel entstehen, muß ich aus den oben erwähnten Gründen unentschieden lassen. Trotzdem ich also, was die elastischen Fasern im Epithel betrifft, im wesentlichen Fragen nur aufwerfen aber nicht beantworten kann, so glaube ich doch, daß die Mitteilung dieser Tatsachen als solche gerechtfertigt ist — in der Hoffnung, daß durch anderweitige Untersuchungen vielleicht größeres Material und mehr Klarheit gebracht werden wird.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXXV u. XXXVI.

Fig. 1. Prominierender hyperkeratotischer Follikel mit zungenförmiger Vorstülpung des parafollikulären Gewebes an einer Seite.

Fig. 2, 3 u. 4. Kleine Fibrome. In Fig. 4 elastische Faseru im Epithel des Follikels.

Fig. 5 u. 6. Elastische Fasern im Epithel bei einem „Status follicularis".

Fig. 7. Beginnendes Fibrom. Von der Kutis ziehen reichlich elastische Fasern weit in das Epithel hinein.

Fig. 8 *a*, *b*, *c* u. *d*. Strichförmiger Naevus mit elastischen Fasern im Epithel und im Innern des Follikels. Bei *a* an der unteren Grenze des Epithels Lücke in demselben mit elastischen Fasern, die sich in Serienschnitten bis in das Follikelinnere verfolgen ließen; *b*, *c* u. *d* entstammen dieser Serie.

Eingelaufen am 19. Mai 1914.



Aus Rudolph Berghs Hospital (Direktor: Prof. Erik Pontoppidan) und Statens Seruminstitut (Direktor: Dr. med. Thorvald Madsen) zu Kopenhagen.

Untersuchungen über Kutanreaktionen mit Organextrakten bei Syphilitikern.

Von Privatdozent Dr. **Harald Boas,**
I. Assistenzarzt
und **Jörgen Stürup,**
II. Assistenzarzt
am Rudolph Berghs Hospital.

Vor $^3/_4$ Jahren veröffentlichten Boas und Ditlevsen[1]) eine Untersuchungsreihe über die Luetinreaktion Noguchis (s. Kutanreaktion bei Syphilitikern nach Injektion von einer Aufschlemmung abgetöteter Spirochaetae pallidae, auf Aszites und Aszitesagar gezüchtet); das Resultat war, daß alle Fälle tertiärer Syphilis und tardiver kongenitaler Syphilis eine stark positive Reaktion gaben; positiv, jedoch weit schwächer, reagierte auch eine Reihe von Patienten mit primärer und sekundärer Syphilis, sowie 15 von 124 Kontrollfällen. Auch fand sich, was früher nicht hervorgehoben worden war, daß alle diejenigen Patienten, die mit Spirochaetenaufschwemmung eine sehr kräftige Reaktion gaben, auch eine deutliche, jedoch etwas weniger ausgesprochene Reaktion mit einer Kontrollflüssigkeit zeigten, die nur aus Aszites und Aszitesagar bestand. Dieselben Patienten gaben auch eine deutliche Kutanreaktion bei Injektion von Koli- und Gonokokkenkulturen. Infolgedessen lag die Schlußfolgerung nahe, daß es nicht so sehr auf eine spezifische Immunitätswirkung ankäme, als auf eine veränderte Empfänglichkeit der Haut bei Syphilitikern, speziell bei Patienten im tertiären Stadium. Rein praktisch genommen, schien die Reaktion wegen der zahlreichen unspezifischen Resultate weniger verwertbar; jedoch würde eine negative Kutanreaktion bei tertiärer Syphilis, wo sich konstant eine positive Reaktion findet, in sehr hohem Grade gegen die Richtigkeit dieser Dia-

[1]) Archiv für Dermatologie und Syphilis 1913. Bd. CXVI. p. 852.



gnose sprechen. Ähnliche Resultate fanden später Cederkreutz[1]) in Helsingfors, Müller und Stein[2]) in Wien, die auch konstatieren konnten, daß die Kontrollflüssigkeit bei tertiären Syphilitikern positive Reaktionen hervorrufe, ferner Desneux[3]), welcher mit der Kontrollflüssigkeit ebenfalls eine positive Reaktion fand, Burnier,[4]) der auch mit Staphylokokkenvakzine und Tuberkulin bei Patienten, bei welchen die Luetinreaktion positiv war, positive Reaktionen erzielte, Joltrain,[5]) Lagane,[6]) Schnitter,[7]) Bruck,[8]) Baermann und Heinemann,[9]) Kaliski,[10]) die positive Reaktionen bei Nicht-Syphilitikern fanden.

Gleichzeitig mit diesen Untersuchungen mit Noguchis Luetin teilten Klausner und Fischer[11]) mit, daß es ihnen gelungen war, einen Extrakt aus Pneumonia alba-Lungen herzustellen, der ausschließlich bei tertiärer Syphilis und bei Patienten mit angeborener Syphilis eine Reaktion gab. Klausner[12]) hat seine Versuche später fortgesetzt und stets vortreffliche und spezifische Resultate bekommen. Müller und Stein[13]) haben später verschiedene Organextrakte geprüft und sind bei Extrakten syphilitischer Primäradenitiden stehen geblieben. Sie fanden die Reaktion bei tertiärer Syphilis sowohl in der Latenzperiode, als auch während der Manifestationszeit konstant; sie haben auch das interessante Verhältnis gefunden. daß ein Patient mit latenter tertiärer Syphilis und negativer Wassermann-Reaktion kurze Zeit nach einem positiven Aus-

---

[1]) Finska Läkaresällskapets Handlinger. 1913. p. 407—411.

[2]) Wiener med. Wochenschr. 1913. Nr. 38 und Nr. 40.

[3]) Journ. méd. de Bruxelles. 1913. Nr. 42.

[4]) Bull. de la Soc. franç. de derm. et de Syph. 1914. p. 31—35.

[5]) Bull. de la Soc. franç. de derm. et de Syph. 1913. p. 507—522.

[6]) Semaine méd. 1913. Nr. 51. p. 610.

[7]) Zitiert nach Burnier.

[8]) Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Wien. 21. bis 27. September 1913.

[9]) Münchener med. Woch. 1913. Nr. 28.

[10]) New-York. Med. Journ. 5. Juli 1913.

[11]) Wiener klin. Woch. 1913. Nr. 2.

[12]) Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 24, Münchener med. Wochenschrift. 1914. Nr. 2.

[13]) Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 11 und Nr. 21.



fall der Kutanreaktion eine starke positive Wassermannsche Reaktion zeigte. Da dieses Verhältnis sich mehrmals wiederholt hat, und da die Differenzen in der Intensität der Wassermannschen Reaktionen vor und nach den Injektionen sehr große waren, konnte es sich kaum um einen Zufall handeln. Die Autoren geben auch an, daß Normalextrakte in der Regel zur Kutireaktion nicht brauchbar wären. Jedoch führen sie an, daß sie mit einem einzelnen älteren Normalextrakt einen deutlichen Unterschied zwischen Syphilitikern und Nicht-Syphilitikern gesehen haben.

Eigene Untersuchungen. Gemäß den Untersuchungen, welche Boas und Ditlevsen früher angestellt haben, und bei denen es sich zeigte, daß sowohl Spirochaetenaufschwemmungen, als auch Kontrollflüssigkeit, Koli- und Gonokokkenkulturen zur Kutanreaktion brauchbar waren, haben wir zu unseren jetzigen Versuchen sowohl syphilitische, als auch nichtsyphilitische Organextrakte benutzt. Wir haben 3 syphilitische und 5 nichtsyphilitische Extrakte angewandt. Die Extrakte waren am Statens Seruminstitut hergestellt, und zwar genau nach Müller und Steins Angaben (1 ÷ 4 auf physiologische Kochsalzlösung, mit Zusatz von $1/2$% Karbolsäure, sowie mehrmaliges Erwärmen bis auf 56° für kurze Zeit). Zwei syphilitische Extrakte stammten von syphilitischen Primäradenitiden und enthielten zahlreiche Spirochaeten, der dritte rührte von einer typischen „Feuersteinleber" her. Die 5 nichtsyphilitischen Extrakte, waren von Patienten mit Ulcera venerea aus den exstirpierten angeschwollenen Inguinaldrüsen hergestellt (+ Ducrey-Kreftingsche Bazillen, Wassermann negativ). Die Kutanimpfung wird ganz auf dieselbe Weise wie bei der Noguchischen Luetinreaktion angestellt. Mit einer scharfen Kanüle wird die Flüssigkeit intrakutan injiziert, nicht subkutan; ist die Injektion richtig gegeben, so sieht man, daß sich in der Haut eine zirka linsengroße, weiße gespannte Quaddel bildet. Wir haben die Reaktion durchwegs 2 Tage nach der Injektion abgelesen. Die stärkste Reaktion beobachtet man bei tertiärer Syphilis. Man sieht hier die Bildung einer bis über 3 Mark großen roten Zone, oft mit einer zentralen papulösen Infiltration. Mitunter tritt etwas Empfindlichkeit auf, in seltenen Fällen



auch Fieber. Außer diesen starken erythematösen Reaktionen findet man auch reine papulöse Reaktionen, indem sich an der Injektionsstelle eine Papel bildet von Erbsen- bis Linsengröße. Bei Nichtsyphilitikern bildet sich auch öfters an der Injektionsstelle eine Papel, jedoch ist diese im Gegensatze zu der Reaktion bei Syphilitikern kleiner und verliert sich bedeutend schneller (in der Regel schon im Laufe von 2 Tagen). Selbstverständlich kann es in ganz seltenen Fällen schwer fallen, zu entscheiden, ob eine Reaktion als positiv oder negativ zu betrachten ist; in den allermeisten Fällen aber bietet dies keinerlei Schwierigkeiten; speziell bei der tertiären Syphilis ist die Reaktion fast stets unverkennbar.

Die Resultate gehen aus umstehender Tabelle hervor.

Kontrollfälle. Im Gegensatz zu den früheren Untersuchungen von Boas und Ditlevsen, welche nicht weniger als 15 positive Reaktionen bei 109 sicheren Nicht-Syphilitikern beobachteten, fanden wir hier in Übereinstimmung mit Klausner und Fischer, sowie Müller und Stein die Kutanreaktion mit Organextrakt nahezu spezifisch, indem nur 5 von 248 nichtsyphilitischen Fällen eine positive Reaktion gaben. Die Reaktion war in diesen Fällen von papulösem Typus und unverkennbar positiv, ließ sich jedoch nicht mit den stark positiven Reaktionen bei tertiärer Syphilis vergleichen. Es handelte sich in allen 5 Fällen um Patienten mit Gonorrhoe, bei einem fand sich auch noch eine recht starke Albuminurie. Keiner dieser Patienten bot die geringsten klinischen oder anamnestischen Anzeichen einer Syphilis; sie hatten alle negative Wassermann und negative Herman-Perutzsche Reaktion. Wir glauben nicht, daß man in Abrede stellen kann, daß es sich in diesen Fällen um unspezifische Reaktionen handelte. Selbstverständlich kann man, da das Kontrollmaterial relativ groß ist, die Möglichkeit annehmen, daß diese Patienten trotzdem latente Syphilitiker mit negativer Wassermann-Reaktion gewesen wären; jedoch scheint uns diese Erklärung etwas gezwungen zu sein. Andererseits müssen wir betonen, daß nicht weniger als 3 Fälle latenter Syphilis ausschließlich durch den positiven Ausfall der Kutanreaktion entdeckt wurden (in einem Fall mit Primäradenitidenextrakt, in zwei anderen mit Bubonenextrakt).



	Kontrollfälle		I. Syphilis		II. Syphilis		III. Syphilis		Latente Syphilis (< 3 Jahre alt)		Latente Syphilis (> 3 Jahre alt)		Kongenitale Syphilis		Tabes dorsalis	
	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷
Primäradenitis I	0	35	0	4	6	21	3	0	1	2	2	1	1	0	0	0
Primäradenitis II	1	26	0	6	2	21	4	0	2	2	0	0	1	0	0	0
Syphilitischer Leberextrakt	1	31	0	7	2	15	5	0	0	1	1	0	0	0	1	0
Bubonenextrakt I	0	16	0	1	0	10	2	0	0	2	0	1	1	0	0	0
Bubonenextrakt II	1	29	0	1	3	13	3	0	2	1	1	1	1	0	0	0
Bubonenextrakt III	1	47	0	1	2	12	4	0	0	6	1	0	1	0	0	0
Bubonenextrakt IV	0	37	0	3	2	26	1	0	0	5	1	0	0	0	0	0
Bubonenextrakt V	1	27	0	4	1	21	3	0	0	4	1	0	1	0	1	0
Im ganzen	5	248	0	27	18	139	25	0	5	23	7	3	6	0	2	0

Bei allen 3 Patienten bestätigte die positive Wassermann-Reaktion, daß es sich hier in Wirklichkeit um latente Syphilitiker handelte, obgleich weder anamnestische, noch klinische Symptome einer Syphilis vorhanden waren.

Primäre und sekundäre Syphilis. In Übereinstimmung mit früheren Untersuchern fanden wir konstant bei primärer Syphilis eine negative Reaktion und nur eine sehr geringe Anzahl positiver Reaktionen bei sekundärer Syphilis (18 von 139). Die positiven Reaktionen fanden sich durchwegs entweder bei Patienten mit verhältnismäßig späten Manifestationen von sekundärer Syphilis, oder mit Manifestationen malignen Charakters, speziell fanden sich unter den positiven Reaktionen verhältnismäßig viele Rezidive nach einer kombinierten Behandlung mit 606 + Hg. In einem Falle mit einem besonders bösartigen Rezidiv tertiären Charakters fand sich eine ungewöhnlich starke Kutanreaktion, ganz von demselben Typus, wie bei regulärer tertiärer Syphilis; die Reaktion wurde hier sowohl mit Primäradenitidenextrakt, als auch mit Bubonenextrakt angestellt und war in beiden Fällen ganz übereinstimmend.

Tertiäre Syphilis. Ebenso wie mit Noguchis Luetin reagierten alle Patienten sowohl mit syphilitischen, als auch nichtsyphilitischen Extrakten konstant positiv; die Reaktionen waren durchwegs besonders stark. Die positiven Reaktionen fanden sich bei den tertiären Manifestationen sowohl bei unbehandelter, als auch bei behandelter Syphilis. In allen unbehandelten Fällen war die W. R. stark positiv, in den behandelten einigemal schon geschwunden. Wir hatten noch keine Gelegenheit zu beobachten, daß ein positiver Ausfall der Kutanreaktion einen Umschwung der Wassermannschen Reaktion von negativ zu positiv bewirke, wie dies Müller und Stein konstatiert haben.

Tabes dorsalis. In unserem Material findet sich nur 1 Patient mit Tabes dorsalis. Er gab sowohl mit Bubonenextrakt Nr. 5, als auch mit Leberextrakt eine stark positive Reaktion.

Manifestationen von kongenitaler Syphilis bei größeren Kindern oder Erwachsenen. Ebenso



wie mit Noguchis Luetin fand sich mit den Organextrakten fast konstant stark positive Reaktion. Nur in einem einzelnen Fall (intensiv behandelte 35jährige (!) Frau mit fast völlig geheilter parenchymatöser Keratitis) fand sich mit Bubonenextrakt Nr. 5 eine negative, mit Leberextrakt eine schwach positive Reaktion.

Latente Syphilis. Wir sehen bei latenter Syphilis im Ausfall der Reaktion einen ähnlichen Unterschied, wie er zwischen den Reaktionen manifester sekundärer und tertiärer Syphilis besteht, indem die früh latente Syphilis (d. h. innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Infektion) durchwegs eine negative, die spät latente Syphilis (d. h. mehr als 3 Jahre nach der Infektion) bei den meisten Patienten eine positive, sehr oft recht starke Reaktion gab. Die Patienten mit negativer Kutanreaktion hatten mit Ausnahme von einem einzelnen auch negative W.--R., dagegen fanden sich unter den kutan positiv reagierenden Fällen mehrere mit negativer W. R., so daß sich, wie zu erwarten stand, zwischen den Ausfällen der zwei Reaktionen absolut kein Parallelismus zeigte.

Überblicken wir den gefundenen Ausfall der Kutanreaktionen, so sehen wir, wie schon erwähnt, die interessante Erscheinung, daß die Resultate völlig gleich sind, ob wir syphilitische Extrakte oder Extrakte gewöhnlicher Bubonen benutzen. Alle haben konstant positive Reaktionen bei tertiärer Syphilis, und fast konstant negative Reaktionen bei Nicht-Syphilitikern zur Folge. Wie oben erwähnt, ist die Kutanreaktion mit Organextrakten weit spezifischer als die Luetinreaktion, die eine bedeutend größere Anzahl unspezifischer Resultate bei Nicht-Syphilitikern ergibt. Der Ausfall dieser Versuche stimmt völlig damit überein, was Boas und Ditlevsen bezüglich Noguchis Luetinreaktion gefunden haben, nämlich, daß die Reaktion vermutlich nur auf einer veränderten Empfänglichkeit der Haut der Syphilitiker, einer „Umstimmung" (Neisser), beruhe. Schon Meirowsky hat nachgewiesen, daß konzentrierte normale Extrakte ähnliche Resultate, wie syphilitische gäben; auch Müller und Stein haben, wie erwähnt, mit einem älteren Extrakt einer normalen Lymphdrüse ähnliche

Resultate, wie mit syphilitischen Extrakten gesehen. Bei unseren Untersuchungen sehen wir, daß drei syphilitische Extrakte, die von Spirochaeten wimmeln, genau dieselben Resultate geben, wie fünf Extrakte von Bubonen, die durch Ducrey-Kreftingsche Bazillen hervorgerufen waren. Nicht nur das Gesamtresultat bei Anwendung von verschiedenen Extrakten war ein gleiches, sondern auch bei den einzelnen Patienten zeigten sich in den allermeisten Fällen fast ganz dieselben Reaktionsbefunde, wenn sie mit verschiedenen Extrakten geimpft wurden. Die tertiären Syphilitiker gaben fast alle starke erythematöse Reaktionen von fast gleicher Größe, gleichgiltig, ob syphilitische Extrakte oder Bubonenextrakte angewendet wurden. Ein einziges Extrakt gab etwas stärkere Reaktionen, als die anderen, nämlich der syphilitische Leberextrakt, während Bubonenextrakt Nr. 5 durchwegs etwas weniger kräftige Reaktionen als die andern gab. Bubonenextrakt Nr. 4 gab durchschnittlich etwas stärkere Reaktionen als Primäradenitisextrakt Nr. 2, der zahlreiche Spirochaeten enthielt, so daß man nicht wie Noguchi annehmen kann, daß in den syphilitischen Extrakten außer der allgemein rein irritativ wirkenden Komponente noch ein Faktor wäre, der spezifische Immunitätswirkung habe. Der Ausfall unserer Versuche scheint entschieden dafür zu sprechen, daß es sich bei der Kutanreaktion mit Organextrakten bei Syphilis im wesentlichen um eine veränderte Empfänglichkeit („Umstimmung") der Haut handelt. Die Reaktion ist bei tertiärer Syphilis konstant, fast konstant bei angeborener Syphilis, findet sich relativ selten bei sekundärer Syphilis und außerordentlich selten bei Nicht-Syphilitikern.

Diagnostische Bedeutung. Was die diagnostische Bedeutung der Reaktion betrifft, so ist es klar, daß sie sich in bezug auf die Spezifizität nicht mit der Wassermannschen Reaktion messen kann. Bei primärer Syphilis ist die Spirochaetenuntersuchung natürlich von weit größerem Werte. Gleichfalls von geringer Bedeutung ist die Kutanreaktion bei sekundärer Syphilis, indem der positive Prozentsatz hier außerordentlich niedrig ist. Es herrscht indessen wohl kaum ein Zweifel, daß die Kutanreaktion bei tertiärer Syphilis



eine große diagnostische Bedeutung bekommen wird, da wir hier ja die Reaktion konstant und immer sehr intensiv antreffen. Man muß sagen, daß sie in diesem Stadium der Krankheit entschieden der Wassermannschen Reaktion überlegen ist, da sie auch in behandelten Fällen noch einen Ausschlag gibt, wo die Wassermannsche Reaktion längst verschwunden ist. Die Kutanreaktion wird demnach in den Fällen äußerst wertvoll sein, wo die Diagnose z. B. zwischen Karzinom und tertiärer Syphilis schwankt, und wo die Patienten vielleicht vorher ohne genügende Intensität mit Jodkalium behandelt wurden, wodurch eine früher vorhandene positive W.-R. zum Schwinden gebracht wurde; hier wird eine negative Kutanreaktion wohl mit sehr großer Sicherheit die Diagnose tertiärer Syphilis ausschließen lassen, ebenso wie eine stark positive Kutanreaktion in hohem Grade für diese Diagnose sprechen wird. Auch in den äußerst seltenen Fällen unbehandelter tertiärer Syphilis, wo die Wassermannsche Reaktion negativ ist, wird die Kutanreaktion große Bedeutung bekommen können. Ganz ähnliche Erwägungen machen sich geltend, wenn späte Ausbrüche angeborener Syphilis in Betracht gezogen werden.

Resümee. Unsere Versuche bestätigen völlig die von Klausner und Fischer, sowie von Müller und Stein gefundenen Resultate, daß eine positive Kutanreaktion mit syphilitischem Organextrakt bei tertiärer Syphilis konstant ist.

Unsere Versuche zeigen zugleich, daß man mit Extrakten gewöhnlicher Bubonen nach Ulcera venerea. wie mit syphilitischen Extrakten dieselben Resultate erreichen kann; die Kutanreaktion wird vermutlich von einer veränderten Empfänglichkeit („Umstimmung") der Haut der Syphilitiker und nicht von einer spezifischen Immunitätsreaktion herrühren.

Eingelaufen am 23. Mai 1914.



Aus der dermato-urologischen Universitätsklinik in Tokio.
(Direktor: Prof. Dr. K. Dohi.)

Über Ekthyma gangraenosum im Verlauf von Masern.

Von Dr. med. **Akira Takahashi,**
Assistenten an der Klinik.

(Hiezu Taf. XXXVII—XXXIX.)

I. Einleitung.

Es ist eine schon lange bekannte Tatsache, daß die Masern auf die Entstehung und den Krankheitsverlauf von verschiedenen Hautkrankheiten einen großen Einfluß haben. Beispielsweise der Prurigo wird fast immer nach Masern auffallend verschlimmert oder tritt auch häufig erst nach dieser Krankheit auf; Urtikaria und Impetigo kommen sehr oft neben dem Masernexanthem an den verschiedensten Körperteilen der erkrankten Kinder vor; Ekzema, Strophulus infantum, Psoriasis vulgaris u. a. pflegen während des Verlaufs der Masern in einzelnen Fällen scheinbar besser zu werden, um dann aber in der Rekonvaleszenz wieder aufzutreten. Auch die Entstehung der furchtbaren Noma auf der Wangenschleimhaut hat man nach den Masern manchmal beobachtet und dabei eine besonders große Gewebsnekrose der Wange und des Gesichtes bemerkt. Nach allen diesen Beobachtungen scheint tatsächlich die Konstitutionsveränderung des Individiums bei Masern die Entstehung von verschiedenen Hautkrankheiten und Gewebsnekrosen zu begünstigen.

Eine ziemlich seltene Affektion der Haut stellt das Ecthyma gangraenosum dar, doch finden sich darüber einzelne Angaben in der Literatur, freilich unter sehr verschiedenen Bezeichnungen der Krankheit.

1878 hatte zuerst O. Simon eine charakteristische Hautkrankheit beschrieben, welche bei 1—2jährigen Kindern auftrat



und bei welcher verschiedene große, oberflächliche oder tiefgreifende Gangränherde vorhanden waren; nach Abstoßung der nekrotischen Massen zeigten sich scharfrandige Substanzverluste. Simon nannte die Krankheit Gangraena multiplex cachectica. 1881 teilte C. Boeck einen zweiten Fall dieser Krankheit mit. Im Jahre 1887 wurden drei Fälle von sehr ähnlichen Hautveränderungen bei Kindern durch Bidenkap unter dem Namen Ecthyma gangraenosum ziemlich genau beschrieben. Das klinische Bild stimmte mit dem von Simon und Boeck geschilderten im großen und ganzen überein. Seitdem wurden dieselben Krankheiten von vielen Autoren unter verschiedenen Benennungen geschildert, z. B. von englischen und amerikanischen Forschern (Jonathan, Hutchinson u. a.) als Varicella gangraenosa, von Franzosen (Baudouin und Wickham, Heulz, Darier, Vidal, Hallopeau, Sabouraud, Gregoriewna Lascoronsky) als Ecthyma terebrans oder Malum terebrans des enfants und von deutschen und österreichischen Autoren (Auspitz, Neumann, Kaposi, Kreibich und Hitschmann) als Ecthyma gangraenosum. Ferner nannte J. Neumann die Krankheit nur Ecthyma cachecticorum, während sie von einigen englischen Autoren z. B. Radcliffe Crocker 1887, Magae Finny 1901, Normann Walker und Crauston Low 1909 als Dermatitis gangraenosa (infantum) beschrieben wurde.

Ich hatte nun Gelegenheit, in der Hautklinik der Universität Tokio sieben Fälle von Ecthyma gangraenosum genau klinisch, pathologisch-anatomisch und bakteriologisch zu untersuchen. Das Eigenartige an allen Fällen war der innige Zusammenhang mit Masern. Aufgabe der folgenden Zeilen soll es sein, die bei diesen Fällen erhobenen, interessanten Befunde mitzuteilen.

II. Klinik des Ecthyma gangraenosum.

a) Historisches.

Simon, der als erster diese Krankheit als multiple kachektische Hautgangrän beschrieb, schilderte sie folgendermaßen: sie betrifft fast ausschließlich Kinder im 1. und 2. Lebensjahre, und beginnt



mit Blasen, welche zu Borken werden; diese zerfallen und lassen einen Substanzverlust von wechselnder Tiefe zurück, der bis auf den Knochen reichen kann. Als Ätiologie war in allen Fällen Kachexie nachzuweisen, bei zwei Kindern lag Lues congenita vor. Simon betrachtete den Prozeß als eine Gangrän, veranlaßt durch eine marantische Thrombose; analoge Vorgänge bestanden bei gewissen Intoxikationen (Ergotismus, Morphiumvergiftung), ferner bei Diabetes, Typhus und Paraplegien.

Der Fall von Boeck betraf ein 10 Monate altes, ganz wohlgenährtes Mädchen. Am Rücken, an der Brust, am behaarten Kopfe, besonders in der Scheitelregion, und an der Beugefläche des Oberarmes mit dem angrenzenden Teile des Vorderarmes fanden sich eine Menge, besonders am Rücken dicht stehender Efloreszenzen vor, die sich auf den verschiedenen Entwicklungsstadien befanden. Sie begannen als roter, etwas erhabener Fleck, auf dem sich schnell eine weiße Vesikel bildete. Dieses scheinbare Bläschen hatte jedoch kein eigentliches Kavum, sondern bestand meist nur aus der imbibierten und erweichten Epidermis; in der Mitte fand man eine leichte Vertiefungsstelle. Sie zeigten also fast das Bild einer Vakzinpustel. Alle Pusteln waren nach durchschnittlich 9—10 Tagen eingetrocknet und mit einer Kruste bedeckt, welche nicht nur aus eingetrockneter Epidermis, sondern auch aus dem mitergriffenen darunterliegenden Korium bestand. Nach Abstoßung der Borke fand man an den betreffenden Stellen tiefe Geschwüre mit scharfen Rändern, die manchmal bis auf den Knochen gingen. Der Verlauf der Krankheit war im ganzen ein langsamer, indem immer wieder Nachschübe von neuen Pusteln sich einstellten. Dabei konnte Boeck keine Kachexie und keinen Marasmus nachweisen.

Bidenkap beschrieb im Jahre 1887 unter der Bezeichnung Ecthyma gangraenosum drei Fälle. Die Affektion hatte sich besonders am Rücken, auf der Brust, am Bauch und um den Hals herum gezeigt und bestand in etwa erbsengroßen Pusteln, die in der Regel schnell geborsten waren oder eine Kruste gebildet hatten. Die Borken waren mitunter dünn, beinahe eingesunken, mitunter dicker, aber nicht erhaben. In den heftigeren Fällen war es gar nicht zur Borkenbildung gekommen, sondern es zeigte sich nach der Berstung der Pustel ein rundes, vertieftes Ulkus mit reichlicher Sekretion. Diese Geschwüre breiteten sich aus, konfluierten und bildeten manchmal größere Geschwürsflächen von unregelmäßiger Form. Diese schnell entwickelte Hautgangrän griff nicht sehr tief, zerstörte aber den Papillarkörper ganz oder teilweise. Bei Stillstand des Prozesses bedeckten sich einzelne dieser Geschwüre mit einer mehr oder weniger dicken Kruste. Um die Pusteln und die Geschwüre herum sah man immer eine rote oder bläuliche Areola; eine harte, infiltrierte oder erhabene Basis fand sich dagegen gewöhnlich nicht. Die Geschwüre heilten in der Regel, wenn die Ulzeration oder die Gangrän einen gewissen Grad erreicht hatte, und der Zustand des Kindes besserte sich schnell. In den meisten Fällen war die Krankheit nicht letal. Die mitgeteilten Krankengeschichten betrafen drei



Mädchen im Alter von 1—2 Jahren. Zwei Fälle waren mit Augenaffektionen, Kornealgeschwüren etc. verbunden. Verfasser identifizierte diese Krankheit mit einem Fall, der in der dritten Lieferung von Neumanns Atlas der Hautkrankheiten unter der Bezeichnung Ecthyma cachecticorum abgebildet war.

J. Neumann schrieb in seinen Erklärungen zum Atlas der Hautkrankheiten unter der Bezeichnung Ecthyma cachecticorum folgendes: „Nicht selten findet man bei anämischen, kachektischen, durch schwere Krankheiten (wie Skarlatina, Morbillen, Variola, Tussis convulsiva) herabgekommenen Kindern Pusteln mit blutigeitrig gefärbtem Inhalt, deren Begrenzung bläulichrot und infiltriert erscheint; nach der Entfernung der weichen Borken erscheinen Substanzverluste, deren Basis mit zerfallenem Exsudat belegt ist. Sie haben tiefe Zerstörungen in beiden Geweben zur Folge, wodurch die locheisenförmigen Geschwüre, Ecthyma oder Rupia cachectica, entstehen, welche in der Regel vernarben, nicht selten jedoch bei hochgradiger Kachexie in gangränöse Zerstörung übergehen."

Baudouin und Wickham beschrieben einen Fall von Pustel-eruption mit konsekutiver, ausgebreiteter Geschwürsbildung, welchen sie nach Fournier und Lallier mit der Bezeichnung Ecthyma terebrans infantum belegten. Ein 19 monatliches Kind, dessen Eltern vollkommen gesund waren, war mit tiefgreifenden Geschwüren der Haut auf der Abteilung Fourniers aufgenommen. Zuerst war an der oberen, äußeren Fläche des linken Oberschenkels eine kleine, einer Vakzinpustel ähnliche Pustel vorhanden gewesen, die in wenigen Tagen bis zur Größe eines Markstückes heranwuchs. Um diese erste Läsion herum entwickelten sich mehrere andere, dann neue in der Leistenbeuge, sowie auch in der Regio hypogastrica, dann am Kopf in der Regio occipitalis. Aus dem seropurulenten Sekret der Geschwüre konnte er Bakterium Termo, Staphylo- und Streptokokken züchten.

Ehlers (1890) veröffentlichte zwei Fälle von Ecthyma gangraenosum (Ecthyma térébrant des enfants, Maladie pyocyanique), die er an zwei Geschwistern beobachtet hatte. Die Krankheit trat mit Fieber auf, ging mit schweren typhösen Symptomen einher und endigte in einem Falle mit dem Tode. In beiden Fällen zeigte sich ungefähr am 11. Tage ein erst als Roseola, später als Ekthyma auftretendes Exanthem, welches in der Mitte Nekrose und Ulzeration, in der Peripherie eine entzündliche und hämorrhagische Zone zeigte. Kulturell wurden aus den Pusteln und dem Herzblut des gestorbenen Kindes Reinkulturen von Bacillus pyocyaneus gewonnen, und Verfasser meinte, durch Charrins Experimente über Maladie pyocyanique bei Kaninchen angeregt, auch hier eine bakterielle Invasion und eine entsprechende Krankheit beim Menschen vor sich zu haben.

Scherwell (1895) sah bei einem 11jährigen, stark heruntergekommenen Kinde an Brust, Rücken und Unterleib zahlreiche, ungleich große Geschwüre und bezeichnete diese Krankheit als multiple cachektische Hautgangrän nach Simon.



Hitschmann und Kreibich (1897, 1899) beschrieben zwei äußerst ungünstig verlaufende Fälle bei Kindern, welche an Rumpf und Extremitäten zahlreiche tiefe, scharf begrenzte, mit rotem Hof umsäumte Geschwüre gehabt hatten. Zuerst fanden sie an Rumpf und Extremitäten miliengroße Papeln, die sofort Bläschen, dann Pusteln mit hämorrhagischem Hof wurden. Die Mitte der Effloreszenzen zeigte schon früh einen hämorrhagisch-nekrotischen Verfall und eine Sonde drang bei der Untersuchung weit in braunschwarzes, morsches, nicht blutendes Gewebe ein. Aus der subkutanen Infiltration, sowie dem Herz- und Milzblute konnten Verfasser Pyocyaneus-Bacillen rein gewinnen. Sie legten ein sehr großes Gewicht auf die die gangränösen Herde umgebende hyperämisch-reaktive Zone, in der der Bazillus pyocyaneus als Erreger eine große Rolle spielen sollte.

Jamieson, Allon und Huie (1903) berichteten ausführlich über 2 Fälle von Ecthyma terebrans. Im 1. Falle handelte es sich um eine 41jährige Dame, im anderen um ein Mädchen von $1^1/_2$ Jahren. Es waren Fälle, wie sie Neumann in seinem Atlas veröffentlicht, bzw. wie sie Sabouraud in seiner „Practique dermatologique" beschrieben hatte.

Mayer demonstrierte der Berliner dermatologischen Gesellschaft (Sitzung vom 10. Mai 1904) ein Kind mit der von Darier und Vidal als Ecthyma terebrans bezeichneten Affektion; es handelte sich um einen polymorphen Ausschlag, bei dem zuerst rote Flecken auftraten, die sich nachher in Papeln, Pusteln und Ulzera umwandelten; bakteriologisch fanden sich Staphylo- und Streptokokken. Befallen waren besonders der Hinterkopf, Rücken und das Gesäß, während Bauch und Brust fast frei waren. Lesser wies darauf hin in der Diskussion, daß der Fall jedenfalls mit der von Simon als Gangraena cachecticorum bezeichneten Krankheit identisch sei und daß die Eruptionen an durch Druck lädierten Körperstellen aufträten.

Toyama (1907) sah in unserer Klinik einen Fall von Ecthyma gangraenosum bei einem 10 Monate alten Mädchen. Dies bekam zuerst ein erbsengroßes, rötliches Knötchen am linken Oberarm, welches gleich zu einem Bläschen sich entwickelte. Am nächsten Tage bemerkte man zahlreiche gleichartige Effloreszenzen fast am ganzen Körper, besonders am Rücken, beiden Oberarmen und in der Inguinalgegend. Alle Bläschen brachen während einer Nacht spontan durch, und bedeckten sich mit dunkelbräunlichen Krusten. Nach dem spontanen Verfall der Krusten zeigten sich zahlreiche scharfrandige, wie mit einem Locheisen geschlagene tiefe Geschwüre, deren Umgebung nicht infiltriert, nur entzündlich gerötet war. Neben den Geschwüren fand Toyama an Kopf und Gesicht des Kindes multiple Abszesse: er hielt das Ecthyma gangraenosum mit den multiplen Abszessen für identisch.

Brandweiner (1908) demonstrierte der Wiener dermatologischen Gesellschaft einen 17 Monate alten Knaben mit Ecthyma gangraenosum an der Innenfläche der Oberschenkel, am Skrotum und in der Analregion



(Pirquet negativ). Als Nebenbefund war eine heterochrone Hypertrichose im Gesicht in Form eines Backen- Schnurr- und Kinnbartes zu sehen.

Welander sah ein 3 Jahre altes Mädchen, welches zuerst am rechten Daumen, später am Gesäß und Kopf einige Geschwüre hatte und unter der Diagnose „Syphilis" nach dem Krankenhaus geschickt war. Die Geschwüre hatten an einigen Stellen breitere oder schmälere Brücken aus ganz gesunder Haut zwischen sich, die manchmal so schmal waren, daß sie zu zerbrechen drohten. Die meisten Geschwüre waren scharfrandig, wie mit einem Locheisen ausgehauen (tailles à pic); einige waren seichter, die meisten aber waren so tief, daß sie am Kopf durch die Haut bis zur Galea gingen. Die großen Geschwüre waren von einzelnen kleineren umgeben. Pirquetsche Reaktion positiv, ziemlich hohes Fieber (38—40° C). Im Urin fanden sich Eiweiß und hyaline Zylinder.

K. Groen (1911) beschrieb folgenden Fall: ein unter der Bezeichnung „Furunkulose" aufgenommenes, 18 Tage altes, weibliches Kind hatte ein paar Tage nach der Geburt eine helle „Blase" am Unterleib bekommen; später entstand am linken Knöchel eine schon vor der Aufnahme künstlich geöffnete „Beule". Nach und nach kamen mehrere ähnliche Bildungen an verschiedenen Teilen des Körpers hervor. Das Kind war kräftig und in ziemlich gutem Ernährungszustande. An der Hinterfläche des rechten Oberschenkels war eine größere flächenhafte Hautinfiltration vorhanden, deren Mitte in einer Ausdehnung von 4:1 *cm* von einer grauschwarzen Hautnekrose eingenommen war. Nach 2—3 Tagen wurde hier ein 6—7:1·5—2 *cm* großes, nekrotisches Hautstück abgestoßen. Eine gleichzeitig vorhandene, papulovesikulöse Eruption im Gesicht und den oberen Extremitäten verwandelte sich in seichte Purpuraflecken. 6 Tage nach dem Eintritte erfolgte der Tod.

Hallopeau schrieb über Ecthyma terebrans infantium folgendes: „Die Primäreffloreszenz der Krankheit besteht in einem erythematösen Fleck, aus dem sich rasch eine Papel entwickelt, meist von Linsengröße, mehr oder weniger hervortretend, mit ziemlich scharfer Begrenzung. Durch Palpation läßt sich eine tief in die Kutis reichende, gewisse Härte zeigende Gewebsveränderung feststellen. Die Effloreszenzen sind von schmutzigblaßroter Farbe. Sie verwandeln sich nach Ruptur der Pusteln in Ulzerationen, deren Größe von 1 *mm* bis 2 *cm* Durchmesser schwankt. Die Geschwüre haben steile Ränder, der Grund ist napfförmig ausgehöhlt, mit jauchigem Detritus bedeckt. Unter Beibehaltung der runden Formen und der zarten erythematösen Begrenzung greift das Geschwür um sich und gewinnt an Tiefe."

Lewandowsky berichtete über einen Fall von ulzeröser Hautaffektion bei einer 61jährigen Frau, verursacht durch den Bacillus pyocyaneus. Die über den ganzen Unterschenkel ausgebreiteten Geschwüre von Linsen- bis Fünfmarkstückgröße waren flach, hatten kreisrunde Form, scharfgeschnittene Ränder, einen schmalen roten Hof und einen schmierigen, grünen, zäh anhaftenden Belag. Der Verfasser behauptete, daß die Dermatosen beim Erwachsenen vor allem durch die größere



Neigung zu flächenhafter Ausbreitung, durch das Fehlen der tiefsitzenden Knötchen und der hämorrhagischen Nekrose und in dem benignen Verlauf sich von denen bei Kindern unterschieden.

b) Eigene Beobachtungen.

Fall I. Ein etwa 8 Monate altes Mädchen, dessen Eltern vollständig gesund waren, wurde am 1. Mai 1913 unter der Diagnose „Ecthyma gangraenosum" in unsere Klinik aufgenommen.

Die Anamnese ergab, daß das Kind Ende August normal geboren und mit Muttermilch ernährt worden war. Gleich nach der Geburt bemerkte die Mutter zahlreiche Hautexantheme, die aus miliaren, dicht aneinerliegenden, etwas über das Niveau erhabenen Papelgruppen ohne besondere Färbung bestanden. Etwa eine Woche nach der Geburt verschwanden alle Exantheme von selbst. Danach war das Kind ganz gesund. Die Impfung war noch nicht vorgenommen. Das jetzige Leiden begann am 6. April: an diesem Tage bildeten sich unter Temperaturanstieg plötzlich an der Stirn (Haargrenze), dem Gesäß und an beiden unteren Extremitäten zahlreiche gerstenkorn- bis taubeneigroße Blasen. Darauf täglich Fieber, das Kind deswegen unwohl und mißmutig. Am 11. April bildeten sich daneben rote Masernexantheme am ganzen Körper aus. Die Blasen waren anfangs durchsichtig und fluktuierten stark. Dann trübte sich der Inhalt und die Blasen platzten. So entstanden mehrere Geschwüre mit eitrigem Boden. Nach und nach wurden die Geschwüre tiefer und die Haut fing an, sich von den darunter liegenden Muskeln abzulösen. Am 28. April wurde in unserer Poliklinik folgender objektiver Befund erhoben.

Das ziemlich abgemagerte Mädchen mit leidenden Gesichtszügen verbreitet einen eigentümlichen Geruch. Am ganzen Körper sieht man multiple, schwärzlich-bräunliche Pigmentationen, welche als Überbleibsel der Masern aufzufassen sind. Am Kopfe und der Stirn sind dicke Borken vorhanden, die denen des Impetigo contagiosum albostaphylogenes Dohi gleichen (Fig. 1). Beim Ablösen einer Kruste nimmt man aber darunter ein tiefes Geschwür wahr. Von der Lendengegend bis zu den Füßen sieht man beiderseits zahlreiche tiefe, linsen- bis taubeneigroße, scharfrandige Geschwüre mit stark unterminiertem Rand und mit von schwärzlich-nekrotischen Gewebsmassen bedecktem Grund (Fig. 2 u. 3). Aus allen Geschwüren fließt eine ziemlich große Menge von gelblichem, dickem, stinkendem Eiter heraus. Auf großen Geschwürsflächen (z. B. am linken Unterschenkel, rechten Fußrücken) liegen von einer Demarkationslinie scharf begrenzte, schmutzig schwärzliche Sequester. Alle Geschwüre sind sehr tief, reichen bis zum Muskelgewebe oder Periost, und hängen manchmal unter der Haut miteinander zusammen. Beide Beine sind im Hüft- und Kniegelenk leicht gebeugt und so stark nach innen rotiert, daß ein typisches X-Bein verhanden ist; beide Füße befinden sich in Spitzfußstellung. Die Körpertemperatur ist erhöht und schwankt zwischen 37·5° bis 38·9°. Brust, Bauch und Rücken sind frei von Geschwüren.



Therapie und Verlauf: Zur Reinigung der Geschwüre wird Pyrozon verwendet, und dann werden Jodformgaze- und trockene Verbände angelegt; als Exzitans wird HCl-Limonade 60·0 mit Rotwein 20·0 täglich mehrere Mal verordnet. Trotzdem verschlimmert sich der Krankheitsprozeß, und die Patientin magert mehr und mehr ab. Alle Geschwüre vergrößern sich immer mehr und hängen schließlich unter der Haut miteinander zusammen. Dann treten Husten und Dyspnose und die typischen Symptome einer Bronchopneumonie auf. Am 11. Mai, einen Monat seit Beginn der Erkranknng, entstehen kleinhandtellergroße hämorhagische Flecke an der linken Seite des Halses. Trotz mehrmaliger Kampfer- und Digaleneinspritzung, Kochsalzinfusion u. a. tritt am 13. Mai der Tod ein.

Die Wassermannsche Reaktion der Kranken und ihrer Mutter sind negativ, ebenso die Pirquetsche Kutanreaktion.

Über die pathologische Anatomie und Bakteriologie dieses und des folgenden Falles wird weiter unten im Zusammenhang berichtet werden.

Fall II. Anamnese. Das 1 Jahr 2 Monate alte Mädchen stammte von gesunden Eltern, war glatt geboren, mit Muttermilch ernährt und stets gesund. Mit drei Monaten bekam es eine sehr juckende Hautaffektion am ganzen Körper mit Ausnahme des Gesichtes, bestehend aus Bläschen, welche nach und nach aufplatzten und darauf eine schwärzliche Kruste bildeten. Nach 3 Monaten trat völlige Heilung ein. Seit einer Erkältung im 10. Lebensmonat, welche das Kind einen halben Monat an das Bett fesselte, traten öfters Erkältungen und Husten auf.

Das jetzige Leiden begann am 18. Mai mit der Vakzination, die am rechten Oberam mit Erfolg ausgeführt wurde. Darauf stieg aber das Fieber stetig an.

Am 25./V. entstanden an der rechten Schulter miliare rote Exantheme, welche sich am Rücken, Brust und rechtem Oberarm verbreiteten und vereinzelt auch den Bauch erreichten. Die Exantheme bestanden neben kleineren aus bohnengroßen, blaurötlichen Blasen. Am gleichen Tage traten Masern mit neuem Fieber auf, welches 4 Tage anhielt. Die Masern waren Ende Mai fast ausgeheilt, wobei das Fieber sank. Am 27./V. entstanden an der rechten Schulter spontan mehrere Geschwüre. Dazu traten neue blaurötliche Bläschen, welche erbsen- bis fünfpfennig-, zuweilen sogar markstückgroß waren, und an deren Spitzen graugelbliche Eiterpunkte sich bildeten; es entstanden also multiple Abszesse. Diese wurden von einem Arzt mit Inzision, Tamponade und Salben behandelt. In diesem Zustand wurde das Kind in unsere Klinik gebracht.

Status praesens: Die Patientin ist ein ziemlich gut ernährtes, mittelgroßes Mädchen, deren Muskulatur und Fettpolster ziemlich stark reduziert ist. Sein Gesicht ist etwas ödematös, der Ausdruck leidend. Zunge von dickem, weißem Belag bedeckt; Stuhl ungefähr zweimal täglich von etwas weicher Konsistenz. Nahrung fast ausschließlich Muttermilch,

nur selten Brot oder Reis. Puls klein, aber ziemlich kräftig, Frequenz 168. Herzaktion stark, die Töne aber rein. Auskultatorische Atmung im allgemeinen rauh, Husten nur selten. Stridor, Stimme heiser, schreit selten. Körpertemperatur 38·5—40° C. Harn sauer, kein Eiweiß und Zucker.

Der dermatologische Befund ist folgender. Am linken oberen Augenlid finden sich einzelne rote, erbsengroße Papeln, an der linken Augenbraue kleine Pusteln, ebenso an der linken Wange bis zum Kinn mehrere kleine stecknadelkopfgroße Papeln und Pusteln. An der Brust, besonders von der rechten Schultergegend bis zur linken Brustwarze, sind zahlreiche, bis pfenniggroße Depigmentationsflecke und mehrere Inzisionsnarben vorhanden (Fig. 4). Am Rücken, und zwar an der rechten Schultergegend, findet man zahlreiche depigmentierte Flecke mit etwas vertieftem Boden, mehrere gruppierte oder isolierte, rundliche oder ovale Geschwüre mit scharfen Rändern und multiple Abszesse mit oder ohne rotem entzündlichen Saum (Fig. 5).

Behandlung und Verlauf: 28./V. Aufnahme; sofort: 1. Inzision der übrigen Abszesse, 2. warme Umschläge um die Brust, 3. Ordination: Antipyrin 0·2 Rotwein 10·0, Digalen 0·2, Sirup. spl. 6·0, Aq. destill. 60·0 täglich zu nehmen, 4. Inhalationen. Kulturen aus dem Eiter (in Bouillon und Agar-Agar gezüchtet) zeigen ausschließlich Staphylococcus pyogenes aureus.

30./V. Neue Inzisionen tiefer Abszesse, namentlich an Gesäß und Lenden; Stimmung nicht sehr beeinträchtigt, Fieber bis 38° C. Puls schwach, klein und frequent.

4./VI. Kulturen vom Blute auf verschiedenen Nährböden; Resultat negativ. Polyvalente Staphylokokken-Vakzin 0·3 cc. subkutan.

5./VI. Blutuntersuchung (Resultat s. u.). Abends Puls schwach. Digalen 0·1 subkutan; Autovakzin 0·3 cc.

7./VI. Fieber bis 40° C, Puls bis 180, ziemlich kräftig und regelmäßig. Abends eine halbe Spritze Kampferöl subkutan, Autovakzin 0·3.

9./VI. Allgemeinbefinden etwas besser, Puls ziemlich kräftig. Lungen o. V. Autovakzin 0·3. Harn blaßgelblich, klar, sauer, wird durch Sulfosalizylzusatz etwas trüb, im Esbach aber kein Niederschlag.

11./VI. Mehrere Abszesse mit hämorrhagischem Hof am Rücken entstanden. Puls mäßig kräftig, Fieber 38·3° C. Atmung sehr frequent, bis 80—90. Auskultatorisch heftige inspiratorische Geräusche. Gegen 3 Uhr nachts ½ Spritze Kampferöl.

12./VI. Heiserkeit, sehr flache und frequente Atmung. Soor im Mund. Feines Rasseln vorn und hinten über den Lungen.

13./VI. Lungenbefund: trockenes und feuchtes Rasseln, frequentes rauhes Atmen. Heftiges Zahnknirschen, Puls mäßig, frequent und ziemlich schwach. Gegen Abend Allgemeinbefinden auffallend schlecht. Kampheröl 3 Spritzen. Um 9·20 h Exitus.

Fall III. Das 15 Monate alte Mädchen kam am 6. Juni 1913 in die Poliklinik von Prof. Dr. Dohi.



Anamnese. Das kranke Kind stammte von ganz gesunden Eltern und wurde mit Muttermilch ernährt. Seit dem 17. Mai litt es an Masern, dabei hatte auch seine Mutter ein typisches Exanthem am ganzen Körper gehabt. Die Masern verliefen ganz glatt, und die Ausschläge wurden nach einigen Tagen resorbiert. Am 22. Mai (5 Tage nach dem Auftreten des Exanthems) traten plötzlich charakteristische pneumonische Symptome auf. Nach einigen Tagen entwickelten sich mehrere, etwa erbsengroße Bläschen an Lenden, Gesäß und linkem Oberschenkel. Die Bläschen brachen nach ein paar Tagen spontan durch und bildeten rundliche Geschwüre. Anfang Juni schwollen die betreffenden Stellen überall phlegmonös an, die Körpertemperatur stieg bis 39° C, und die Patientin kam mehr und mehr herunter.

Status. Bei genauerer Beobachtung kann man mehrere, reiskorngroße, bräunlich-rote papulöse Ausschläge an den Augenlidern erkennen; die Haut des ganzen Körpers ist sehr trocken und zeigt überall zahlreiche, dunkelbräunliche, punktförmige Pigmentationen, die Reste des Masernausschlages. An der linken Lende findet man ein etwa erbsengroßes, rundliches, sehr tiefes Geschwür, dessen Rand sehr scharf und stark unterminiert ist. Es ist von einer ödematösen Schwellung umgeben und entleert bei Druck eine mäßige Menge von schmutzig gelblichem, dickem Eiter. Die Gegend unterhalb des Geschwüres bis zur hinteren Fläche des linken Oberschenkels ist diffus gerötet, stark ödematös und fühlt sich bretthart an, wie bei Phlegmone. In der Mitte und um die phlegmonöse Anschwellung findet man einige, etwa reiskorngroße Papeln, zum Teil zu Bläschen umgewandelt. An der Hinterfläche des rechten Oberschenkels liegen zerstreut einige gleich große, papulöse Effloreszenzen. Körpertemperatur 39·0° C. (2 Uhr nachm. 6./VI.)

Verlauf und Behandlung: Sofort wird die phlegmonös angeschwollene Stelle inzidiert. Unter der Haut finden sich mehrere, bohnen- bis taubeneigroße Abszesse, die mit den papulösen oder vesikulösen Effloreszenzen der Hautoberfläche zusammenhängen. Nach gründlicher Auskratzung der nekrotischen Teile legt man Jodoformgazetampons auf die Wundfläche, und macht Borwasserumschläge. Täglich Verbandwechsel, innerlich HCl-Limonade mit Rotwein. Nach 5 Tagen fiel die Körpertemperatur auf ganz normale Werte (36·2°), und das Kind wurde kräftiger. Am nächsten Tage hatte sich das Krankheitsbild jedoch wieder bedeutend verschlechtert und die Geschwüre in der Lendengegend waren viel größer geworden. Danach kam der Patient nicht mehr in unsere Poliklinik, auf eine briefliche Anfrage erhielten wir keine Antwort. Wahrscheinlich wird das Kind wohl zu Haus gestorben sein.

Fall IV. Ein 2 Jahre altes Mädchen, dessen Eltern gesund waren, wurde am 11. September 1911 in der Klinik Dohi aufgenommen.

Anamnese. Das Kind wurde glatt geboren und mit Muttermilch ernährt. Ende Juli 1911 bekam es Masern, in der Rekonvaleszenz Keuchhusten. Anfangs August entstand eine Conjunctivitis phlyctaenulosa am rechten Auge. Am Ende desselben Monats bemerkte seine Mutter eine



Anzahl von sudamenähnlichen Effloreszenzen am Rücken des Kindes, welche allmählich zahlreicher und zum Teil pustulös wurden. Die Eruptionen entwickelten sich nach und nach auch am Kopf, dem Gesicht und den Beinen; Anfang September schwoll der periphere Teil des rechten Daumens plötzlich an und nach einigen Tagen bemerkte man zwei isolierte Blasen am linken Handrücken und am linken Unterschenkel. Diese Bläschen brachen sofort selbst durch und wurden zu Geschwüren, welche ziemlich tief und stark unterminiert waren. Seitdem wurde die Kleine sehr unruhig und weinte oft. In kurzer Zeit wandelten sich auch die übrigen Bläschen und Pusteln am ganzen Körper zu solchen Geschwüren um; in diesem Zustand wurde uns das Kind gebracht.

Status praesens: Das ziemlich abgemagerte, mittelgroße Mädchen mit leidendem Gesichtsausdruck zeigt an der linken Conjunctiva bulbi besonders an der Grenzzone der Kornea einige, kleine Geschwürchen, welche durch die Conjunctivitis phlyctaenulosa verursacht sind; darauf beruhte die Lichtscheu und der ziemlich starke Tränenfluß. An der Spitze beider Lungen hört man Bronchialatmen, während man perkussorisch an der betreffenden Stelle keine Abnormitäten nachweisen kann. Puls klein, schwach, frequent; kein abnormes Geräusch am Herzen. Bauch etwas gespannt, einige erbsengroße Hals- und Inguinaldrüsen. Im Harn kann man weder Eiweiß noch Zucker nachweisen. Am ganzen Körper finden sich eine Anzahl von linsengroßen, meist rundlichen, zum Teil ovalen Blasen, Pusteln und Geschwüren. Der Geschwürsrand ist ganz scharf, meist deutlich unterminiert und zeigt oft eine unbedeutende Infiltration. Der Geschwürsgrund ist meist uneben, leicht blutend und, besonders an den größeren, von gelblich-grauem, eiterigem Belag bedeckt. Die größten Geschwüre sind am linken Gesäß (1 *cm* Durchmesser) und an der hinteren Fläche des linken Unterschenkels (2 *cm* Durchmesser); diese reichen bis in die Muskulatur.

Behandlung und Verlauf: Patientin wird täglich in 10.000 fach verdünntem Lysoform gebadet; dann werden die Geschwürsflächen mit Pyrozon gereinigt, und 2% Borwasserumschläge appliziert. Innerlich wird dreimal täglich Tct. Strophant. 0·1, Sirup. simpl. 6·0, Aq. dest. 50·0 gegeben. Nach einigen Tagen werden die Geschwüre bedeutend sauberer und trockener; die Bildung von neuen Pusteln nimmt ab. Die Patientin wird lebhafter, ihr Körpergewicht nimmt zu; am 16. September (16 Tage nach der Aufnahme) wird sie entlassen mit einigen kleinen Geschwüren am Kopf und Gesicht, während alle übrigen fast spurlos geheilt sind.

Fall V. Ein 22 Monate altes Mädchen, dessen Eltern und Geschwister vollständig gesund waren, wurde Mitte September 1912 in der dermatologischen Abteilung des Mitsui-Hospitals (Direktor Dr. S. Inouye) aufgenommen.

Anamnese. Normale Geburt Anfang Mai 1911, mit Muttermilch ernährt. Mit 2 Monaten bekam das Mädchen zahlreiche Pustelbildungen an Rumpf und Kopf, welche nach weiteren 2 Monaten spurlos abgeheilt waren. Seitdem gesund. Mitte August 1912 Masern von normalem Ver-



lauf. Anfang September bemerkte die Mutter eine stecknadelkopfgroße Pustel am Hinterhaupt, welche nach einigen Tagen zu einem Abszeß wurde und nach kurzer Zeit eine mäßige Menge Eiter entleerte. An der Stelle blieb ein Geschwür, welches rundlich, markstückgroß, scharfrandig war. Dies zeigte keine Granulationswucherung, sondern wurde nach und nach größer; in seiner Umgebung bildeten sich einige, kleine, neue Geschwürchen.

Status praesens: Ein stark abgemagertes Mädchen, dessen Gesichtsfarbe blaß, dessen Gesichtszüge leidend, faltenreich sind. Am Hinterhaupt findet sich ein etwa zweimarkstückgroßes, rundliches, scharfrandiges, tiefgreifendes Geschwür, dessen Grund das Periost erreicht und mit gelblich grauem Eiter bedeckt ist. In der Umgebung des Geschwürs finden sich noch andere ähnliche, von stecknadelkopf- bis bohnengroße Geschwürchen. Alle Geschwüre haben einen ringförmigen, roten Saum, hängen teilweise unter der Haut mit einander zusammen und zeigen nur geringe Granulation. An den Brust- und Bauchorganen findet sich nichts Abnormes. Körpertemperatur 39·5°, Puls 120, Atmung 30.

Behandlung und Verlauf: Innerlich verordnete man HCl-Limonade mit Rotwein als Exzitans und Milchdiät. Äußerlich spülte man täglich einmal die Geschwüre mit 0·5% Sublimatlösung und tamponierte dann mit Jodoformgaze. Das Krankheitsbild wurde aber immer schlechter. Am 10. Tage wurde Patient auf den Wunsch seiner Angehörigen entlassen. Später kam der Patient nicht wieder in die Poliklinik.

Fall VI. Anamnese. Das 18 Monate alte Mädchen bekam nach Masern zahlreiche vesikuläre Effloreszenzen am ganzen Körper. Die Bläschen wurden bald eitrig, brachen nach kurzer Zeit selbst durch, und es blieben eine Anzahl von rundlichen, scharfrandigen Geschwüren. Der Ernährungszustand des Patienten war sehr schlecht.

Die poliklinische Behandlung war dieselbe wie im Fall V; das Krankheitsbild verschlimmerte sich aber mehr und mehr. Dann kam der Patient nicht wieder. Wahrscheinlich ist er zu Haus gestorben.

Fall VII. Ein 10 Monate altes, schlecht ernährtes Kind, bei dem sich zahlreiche bis fünfpfennigstückgroße, scharfrandige Geschwüre in beiden Inguinalgegenden und an den inneren Flächen der Oberschenkel gebildet hatten, wurde in die dermatologische Klinik des Mitsui-Hospitals aufgenommen.

Die Geschwüre sind sehr tief, stark unterminiert und reichen bis zur Muskelschicht. Die Geschwürsränder sind etwas erhaben, nur wenig infiltriert und ringförmig von einem hämorrhagisch-hyperämischen Saum umgeben. Die Mutter gibt an, daß zuerst einige bis linsengroße, etwas erhabene Flecke an den betreffenden Stellen plötzlich mit hohem Fieber hervorgetreten seien, und hält diese für einen Nachschub der Masern, weil das Kind vor zwei Wochen an Masern gelitten hat und jetzt gerade in der Rekonvaleszenz ist. Die Flecke sind dann in den nächsten Tagen rot geworden, es haben sich Blasen gebildet und nach drei Tagen doppelt



so große Gewebsdefekte. Das Kind ist seitdem unruhig, weinerlich und kommt immer mehr herunter.

Man behandelte wie in den vorherigen Fällen den Kranken poliklinisch einige Tage und beobachtete auch hier eine bedeutende Verschlimmerung des Krankheitsbildes. Dann blieb der Patient gleichfalls aus der Behandlung fort; über den weiteren Verlauf der Krankheit haben wir auch in diesem Fall nichts erfahren.

c) Das klinische Bild.

Wenn man die geschilderten Krankheitsbilder übersieht, wirft sich die Frage auf, ob es sich wirklich bei allen um dieselbe Erkrankung handelt. Groen beispielweise trennte die Gangraena multiplex cachecticorum von dem Ecthyma gangraenosum wegen ihrer verschiedenen Ätiologie; wir werden weiter unten darauf noch genauer zu sprechen kommen. Chvostek dagegen hielt beide Erkrankungen für identische Zustände, und Rasch bildete unter der Bezeichnung Ecthyma gangraenosum einen Fall von unzweifelhafter multipler kachektischer Hautgangrän ab. Ich will mich auf diese Streitfrage nicht näher einlassen.

In den von mir beobachteten Fällen handelt es sich wohl sicher um das Ecthyma gangraenosum. Wenn man diese mit den Krankheitsbildern, die in der Literatur unter der gleichen Bezeichnung beschrieben sind, vergleicht, so findet man auch hier ganz bedeutende Unterschiede. Ich habe nicht weniger als vier verschiedene Formen von einander trennen können und sie als gewöhnliche, hämorrhagisch-nekrotische, furunkulöse und phlegmonöse Form bezeichnet., deren Krankheitsbilder wir nun im Einzelnen einer genaueren Betrachtung unterziehen wollen.

I. Die gewöhnliche Form.

Wie die zahlreichen Beschreibungen von Simon, Bidenkap, Baudouin und Wickham, Ehlers, Mayer, Jahrisch, Groen u. a. schon ergeben haben, hat die gewöhnliche Form des Ecthyma gangraenosum meist einen zyklischen Verlauf; auch drei von meinen Fällen (I, IV, VI) gehören zu dieser Form. Wenn auch der Verlauf im einzelnen ziemlich variabel ist, so kann man doch im allgemeinen vier Perioden der Krankheit unterscheiden.



1. das Prodromalstadium,
2. das Eruptionsstadium,
3. das Ulzerationsstadium und
4. das Regenerationsstadium.

Das Prodromalstadium dauert gewöhnlich 1–2 Tage; es findet sich hier neben allgemeinen Symptomen, Mattigkeit und Appetitlosigkeit eine dauernde Temperaturerhöhung auf 38°.

Im Eruptionsstadium, das je nach der Bös- oder Gutartigkeit des Falles 1—15 Tage dauert, tritt zunächst ein Exanthem auf, meist rötliche Papeln, selten eine feine Roseola (Ehlers, Hallopeau). Aus diesen entwickeln sich, gewöhnlich je im Laufe eines Tages, Bläschen, dann Pusteln, über die sich schließlich braune nekrotische Schorfe, manchmal in Muschelform (Toyama), bilden. Nach dem Abfallen der Borken sind Geschwüre vorhanden. Gewöhnlich erstreckt sich dieser Prozeß über 4 Tage, selten entstehen aus den Bläschen direkt im Laufe eines Tages die Ulzerationen.

Das Ulzerationsstadium endet nun entweder sehr schnell mit dem Tode der Patienten, oder es zieht sich mehr oder weniger lange, sogar bis zu einem halben Jahr (Boeck) hin und kann dann in Heilung übergehen. Die entstehenden Geschwüre sind meist linsen- bis markstückgroß, können sich aber auch noch vergrößern (Hallopeau) oder konfluieren (Vidal und Welander). Sie sind gewöhnlich rund und haben wenig entzündete, steile, scharfe, wie mit dem Locheisen geschlagene Ränder; ihr Grund ist meist napfartig ausgehöhlt und mit jauchig-eitrigem Belag bedeckt. Die Ulzerationen können sehr tief und weit unterminiert sein, so daß benachbarte Geschwüre subkutan miteinander in Verbindung stehen (Welander, meine Fälle I und II).

Ist die Geschwürsbildung zum Stillstand gekommen und hat sich der Allgemeinzustand des Kranken gebessert, so tritt das Regenerationsstadium ein. Die Geschwüre trocknen, zeigen frische Granulationen und vernarben schließlich. In Toyamas Fall dauerte dies Stadium zwei, in meinem Fall IV 3 Wochen.



2. Die hämorrhagisch-nekrotische Form.

Hitschmann und Kreibich haben betont, daß das Ecthyma gangraenosum eine durch den Bacillus pyocyaneus verursachte primäre Nekrose der Haut sei, die sich durch eine, meistens scharf begrenzte, gewöhnlich von einem roten Hof umgebene, rot- oder mehr dunkelbraune Verfärbung der Haut von der Größe einer Linse bis eines Zehnpfennigstückes zu erkennen gibt. Die Mitte der Effloreszenzen zeigt schon früh einen hämorrhagisch-nekrotischen Verfall und die Sonde dringt bei der Untersuchung hinab in braunschwarzes, morsches, nicht blutendes Gewebe. Anatomisch entspricht dies einer abgegrenzten Nekrose der Haut mit zahlreichen Blutungen in der Umgebung. Groen hat ein ganz ähnliches Bild beschrieben, und es handelt sich hierbei sicher um eine besondere Form dieser Krankheit, die ich die hämorrhagisch-nekrotische nennen möchte. Hitschmann und Kreibich haben bei dieser Form betont, daß ein sehr großes Gewicht auf die die gangränösen Herde umgebende hyperämisch-reaktive Zone zu legen sei. Fränkel beobachtete bei Sektionsfällen, bei denen eine allgemeine Infektion mit dem Bacillus pyocyaneus vorlag, fast gleiche Bilder, wie Hitschmann und Kreibich, namentlich hämorrhagische Nekrose an der Haut von Kindern. Ich habe in meinem VII. Falle eine typische, von Anfang an zentrale hämorrhagische Nekrose an Gesäß und Rücken eines 1jährigen Kindes gesehen, welches wahrscheinlich nach 12 Tagen starb, während bei Hitschmann und Kreibich Fall I am 23. Tage, Fall II am 6. Tage nach der Erkrankung und Groens Fall am 4. Tage nach der Aufnahme zu grunde gegangen waren. Interessant ist auch noch mein Fall II. bei dem zuerst furunkulöse Gebilde an Brust, Rücken und Bauch und dann zwei etwa linsengroße, im Zentrum hämorrhagische Nekrosen zeigende Eruptionen aufgetreten sind.

3. Die furunkulöse Form.

Bei der gewöhnlichen Form pflegt man in der Regel keine bedeutende Induration am Krankheitsherde zu sehen; manchmal bemerkt man sogar einen mehr oder weniger ver-



tieften Geschwürsrand. In besonderen Fällen sieht man dagegen zuerst eine furunkulöse Induration unter der Haut. Nach einigen Tagen abszediert diese, erweicht, und wird nach spontanem Durchbruch oder künstlicher Inzision zu einem charakteristischen scharfrandigen Geschwür. Diese furunkulöse Form hat große Ähnlichkeit mit den multiplen Hautabszessen der Neugeborenen, doch kommt es bei diesen niemals zu solchen typischen Gewebsdefekten. Es scheint mir, daß der Welandersche und vielleicht auch der Groensche Fall, wenn auch dieser von Anfang an zentrale hämorrhagische Nekrosen gezeigt hat, zur furunkulösen Form gehören; ein typisches Beispiel dieser Form ist mein zweiter Fall. Hallopeau hat auch geschrieben, daß durch Palpation eine tief in die Kutis reichende, eine gewisse Härte zeigende Gewebsveränderung sich feststellen läßt. In meinem V. Falle habe ich auch eine furunkulöse Abszeßbildung an der Hinterhauptgegend gesehen, nach deren spontanem Durchbruch ein charakteristisches Geschwür zurückblieb.

4. Die phlegmonöse Form.

Chvostek schreibt in Mračeks Handbuch mit Recht, daß bei Gangraena multiplex cachectica manchmal typhöse und phlegmonöse Prozesse vorkommen. In solchen Fällen findet man zuerst neben schweren, typhösen Allgemeinsymptomen an einem Körperteil eine diffuse, brettharte, stark gerötete phlegmonöse Anschwellung. Nach ganz kurzer Zeit sieht man zerstreut auf der Oberfläche des phlegmonösen Herdes stecknadelkopf- bis erbsengroße Bläschen, die bald pustulös werden und verschorfen. Nach Abstoßung der Schorfe zeigt sich ein charakteristisches scharfrandiges Geschwür, gleichzeitig nimmt die phlegmonöse Schwellung ab, aber die allgemeinen Symptome und das Fieber dauern in der Regel noch fort. Der weitere Verlauf ist im großen und ganzen ebenso wie bei der gewöhnlichen Form des Ecthyma gangraenosum. Ich habe in meinem III. Falle eine typische phlegmonöse Schwellung am linken Gesäß und Oberschenkel beobachtet, die den eben beschriebenen Verlauf genommen hat.



d) **Statistisches über die Zeit des Auftritts.**

Simon, der zuerst das Ecthyma gangraenosum beschrieb, sah es bei 1—2jährigen Kindern; die späteren Beschreiber dieser Krankheit fanden sie gleichfalls nur bei Kindern in den ersten drei Lebensjahren, mit Ausnahme von Scherwell, der sie bei einem 11jährigen Mädchen, Jamieson und Huie und Lewandowsky, die sie bei 41 resp. 61jährigen Frauen beobachteten. Wenn wir alle bisher beschriebenen Fälle nach der Zeit ihres Auftritts ordnen, so ergibt sich folgende Übersicht.

Hitschmann und Kreibich	12 Tage
Groen	18 „
Heim	3 Wochen
Blum	2½ Monate
Escherich	4 „
Heim	6 „
Takahashi	8 „
Hitschmann und Kreibich	9 „
Heim	9 „
Toyama	10 „
Boeck	10 „
Takahashi	10 „
Bidenkap	1 Jahr
Boeck	1 „
Takahashi	14 Monate
Takahashi	16 „
Brandweiner	17 „
Bidenkap	1½ Jahre
Takahashi	1½ „
Jamieson und Huie	1½ „
Baudouin und Wickham	19 Monate
Takahashi	22 „
Specht	2 Jahre
Bidenkap	2 „
Takahashi	2 „
Ehlers	3 „
Walker und Low	3 „
Welander	3 „
Kren	4 „
Ehlers	5 „
Scherwell	11 „
Jamieson und Huie	41 „
Lewandowsky	61 „

Diese 33 Fälle verteilen sich also prozentual folgendermaßen: im

1. Lebensjahr:	14	Fälle	= 42%
2. „	11	„	= 33%
3. „	3	„	= 9%
4.—5. „	2	„	= 6%
später	3	„	= 9%



Man kann aber sagen, daß sich das Ecthyma gangraenosum fast nur bei Kindern findet, und zwar am häufigsten im ersten, häufig auch im zweiten Lebensjahr. Im dritten bis fünften Jahr kommt es schon sehr selten vor, später nur in ganz vereinzelten Fällen, aber sogar gelegentlich auch bei alten Leuten.

e) Die objektiven Befunde.

Von den Befunden, die sich bei Patienten mit Ecthyma gangraenosum erheben lassen, möchte ich noch besonders besprechen die Lokalisation der Geschwüre und das Verhalten des Fiebers.

1. Die Lokalisation der Geschwüre.

Als Lieblingssitz des Ecthyma gangraenosum hat man meistens Gesäß, äußere und hintere Flächen der Beine, Hals und Nacken angegeben. Aber Fälle, bei welchen sich die Affekte an Bauch, Rücken und behaartem Kopf gefunden haben, sind auch nicht selten. So sah Scherwell zahlreiche Geschwüre besonders an Brust, Rücken und Bauch, Welander einen Primäraffekt an der rechten Hand, wobei sich die weiteren Krankheitsprozesse nach und nach bis zum behaarten Kopf und Gesäß ausbreiteten; Groen bemerkte den ersten Herd am Gesäß, Boeck an Rücken und Brust. Lesser betonte, daß die Affektion haupsächlich an den Stellen auftritt, wo äußerer Druck wirkt. Brandweiner, Hitschmann und Kreibich und Fränkel bezeichneten die innere Fläche des Oberschenkels, den Hodensack und die Umgebung des Anus als eine Lieblingslokalisation. Ich habe in meinen Fällen folgende Lokalisationen beobachtet: im ersten saßen die primären Affekte am Gesäß und Beinen, im zweiten fand man die Eruptionen hauptsächlich an Rücken, Brust und Bauch, im dritten an Gesäß, Lenden und der äußeren Fläche des Oberschenkels, im vierten zeigte sich der Primäraffekt am Handrücken. Im fünften Falle habe ich nur am Hinterhaupt Eruptionen bemerkt, während im sechsten Gesicht, Rumpf und Extremitäten, und im siebenten Unterleib, die Umgebung der



Geschlechtsorgane und die innere Fläche beider Oberschenkel hauptsächlich befallen waren.

Aus dem Gesagten läßt sich wohl folgendes entnehmen: die gewöhnliche Form des Ecthyma gangraenosum fängt meistens am Gesäß, der äußeren hinteren Fläche der Beine und dem Fuß- und Handrücken an; die Lieblingslokalisationen der hämorrhagisch-nekrotischen und phlegmonösen Form sind jedenfalls mehr der Unterleib, die Umgebung der Genitalorgane und die innere Fläche der Oberschenkel, während die furunkulöse Form hauptsächlich am Rumpf und behaarten Kopf zu beginnen pflegt. Natürlich kann die Lokalisation gelegentlich auch eine andere sein; bestimmte Formeln scheinen sich dafür nicht aufstellen zu lassen.

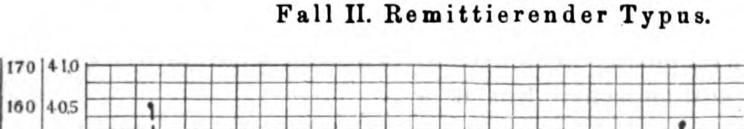
2. Das Fieber.

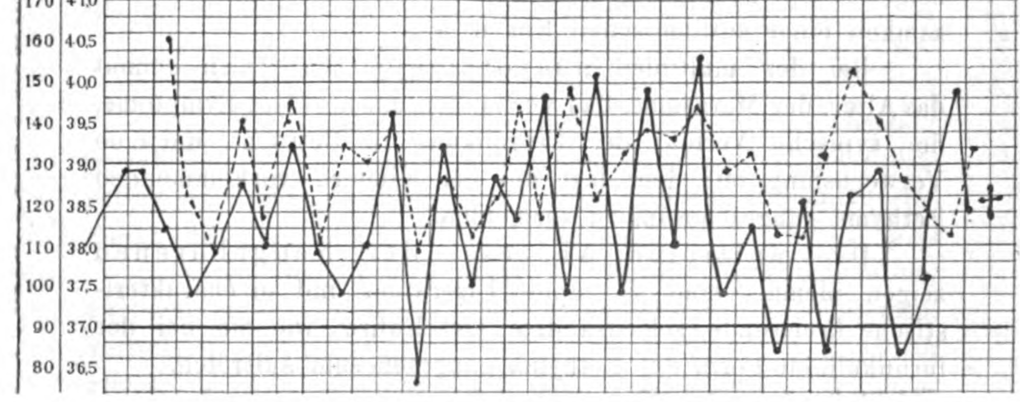
In der Regel pflegt man mehr oder weniger ausgebildete Fieberbewegungen bei allen Formen des Ecthyma gangraenosum zu beobachten; besonders im Eruptionsstadium kann die Körpertemperatur bis 38—40° C steigen (Welander, Groen).

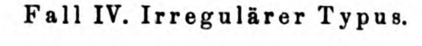
Die Temperaturkurve zeigt meistens Febris remittens oder intermittens wie bei Pyämie oder Septikämie, selten ist ein irregulärer Typus vorhanden.

Mein erster und zweiter Fall zeigten typisches remittierendes Fieber, während es in meinem vierten Fall ganz unregelmäßig verlief. (s. die folgenden Kurven).

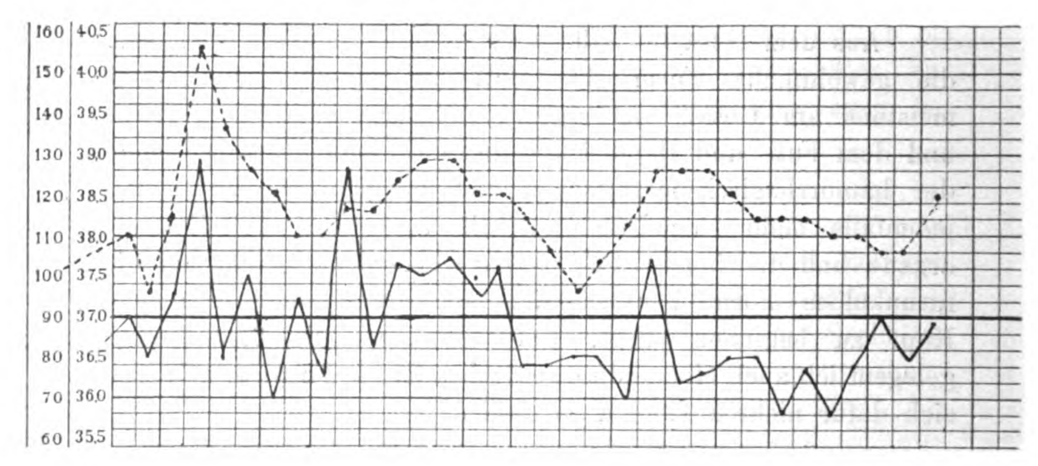
Fall II. Remittierender Typus.







Fall IV. Irregulärer Typus.



f) Differentialdiagnose.

Eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Ecthyma gangraenosum haben folgende Hautaffektionen:

1. syphilitische Geschwüre,
2. die multiple neurotische Gangrän,
3. die multiplen Abszesse der Neugeborenen,
4. die Dermatitis vacciniformis.

Syphilitische Geschwüre zeigen im Gegensatz zu den ekthymatösen im allgemeinen eine ziemlich deutliche Infiltration und geringe Tendenz zur Eiterung; daneben werden sich bei solchen Kranken stets andere Zeichen von Syphilis zeigen (Caposi): positive Wassermannsche Reaktion, Wirksamkeit einer antiluetischen Kur u. a.

Bei der multiplen neurotischen Gangrän kommt das Alter, der Marasmus, das Vorhandensein nervöser Symptome, der typische Verlauf der Erkrankung in Betracht, um eine Verwechslung mit dem fast nur bei Kindern vorkommenden Ecthyma gangraenosum zu vermeiden.

Die multiplen Abszesse der Neugeborenen zeigen niemals eine so rapide Ulzeration und so charakteristische kreisrunde, scharfrandige Geschwüre, wie sie bei der furunkulösen Form des Ecthyma gangraenosum auftreten.

Von der als Dermatitis vacciniformis beschrie-

benen Affektion unterscheidet sich das Ecthyma gangraenosum nach Hallopeau durch die steilen Ränder der Geschwüre, die tiefe Zerstörung des Gewebes, die Lokalisation an vorspringenden Partien gegenüber dem Auftreten in den Hautfalten und dem malignen Verlauf der Dermatitis.

g) Prognose.

Simon und Boeck waren der Meinung, daß die Prognose des Ecthyma gangraenosum im allgemeinen gut ist, das Gegenteil behauptete Bidenkap. Seitdem haben Heim, Baudouin und Wickham, Toyama, Welander u. a. relativ günstig verlaufende Fälle mitgeteilt, während Kreibich-Hitschmann, Blum, Escherich, Ehlers, Walker und Low, Groen, Ishikawa u. a. die äußerste Malignität des Ecthyma gangraenosum betont haben. Frühestens am 6. Tage nach der Erkrankung (Hitschmann und Kreibich), spätestens am 25. Tage (Groen) sind bei diesen alle Patienten an Septikämie, Bronchopneumonie oder schwerem Darmkatarrh zu grunde gegangen.

Von meinen 7 Fällen starben 4 innerhalb eines Monates, während nur ein Fall am 32. Tage nach der Erkrankung fast ganz geheilt war. Über die übrigen 2 Fälle, bei denen die Behandlung abgebrochen wurde, habe ich leider keine Nachricht; wahrscheinlich sind auch diese beiden gestorben, weil die Krankheitsprozesse ganz maligne waren.

Nach meinen Erfahrungen muß ich also die Prognose als absolut schlecht bezeichnen; nur in einzelnen Fällen gelingt es, den Prozeß zum Stillstand zu bringen.

h) Therapie.

Die Behandlung des Ecthyma gangraenosum besteht gewöhnlich darin, daß man innerlich Exzitantien und Roboratien verordnet, während man äußerlich zur Reinigung der Geschwüre antiseptische Mittel anwendet.

Simon hat innerlich Chinin, Eisen, Wein und Milch, zugleich äußerlich Bäder, Chlorzinkverbände und Jodoform verwendet. Baudouin und Wickham, Heulz u. a. haben gleichfalls gute Resultate bei Jodoformapplikation gesehen.

Jamieson und Huie, Walker und Low haben Salbe von Quecksilberammoniak, Welander Quecksiberzyanid, Kren 10% Dermatolsalbe, Toyama einfache Borsalbe, Heim Xeroformlapissalbe, Lewandowsky Umschläge mit essigsauer Tonerde äußerlich appliziert und gewisse Wirkungen beobachtet. Walker und Low haben Ichthyolbehandlung erfolgreich angewendet, während Groen äußerlich Sublimatbäder und innerlich Kognak empfohlen hat.

Ich habe meist HCl-Limonade mit Rotwein und Digalen innerlich verordnet und äußerlich die Geschwüre mit Pyrozon gereinigt und dann mit Jodoformgaze tamponiert. Nur im zweiten Falle probierte ich die Einspritzung des Staphylokokken-autovakzin, dabei schien es mir, als ob es etwas wirksam wäre; aber ich konnte den Kranken nicht mehr retten. Die Autovakzintherapie ist demnach auch bei dieser Krankheit empfehlenswert und man wird Erfolge erzielen, wenn man sie rechtzeitig, d. h. möglichst früh anwendet. Die Lysoformbäder (1:10.000), welche ich im IV. Falle probiert habe, bewirkten eine bedeutende Besserung der Granulationen.

3. Pathologische Anatomie.

a) Sektionsbefunde.

Sektionsbefunde beim Ecthyma gangraenosum sind bisher nur vereinzelt beschrieben worden; es sind hier zu nennen: 1 Fall von Ehlers, 1 Fall von Walker und Low, zwei Fälle von Hitschmann und Keibich, 1 Fall von Blum und 1 Fall von Groen.

Die Befunde von Ehlers und Walker und Low stimmen im großen und ganzen überein; sie fanden Hypertrophie der Milz, zirkumskripte Bronchopneumonien, Enteritis follicularis, leichte parenchymatöse Nephritis und Hepatitis.

Hitschmann und Kreibich sahen dagegen neben der Hautaffektion in einem Falle Tuberculosis pulmonis utriusque subacuta, Lymphadenitis tuberculosa peribronchialis et mesenterialis, Gastroenteritis chronica, und im zweiten Falle Intestinitis tenuis et crasis acuta und Diathesis haemorrhagica. Blum fand auch eine katarrhalische Pneumonie, chronischen Darmkatarrh, Hepatitis parenchymatosa syphilitica, Wucherun-



gen und Miliartuberkel an den Bikuspidalklappen, miliare Tuberkel in der Leber usw. Die Befunde des von Groen mitgeteilten Falles waren folgende: Herz etwas schlaff, keine Blutungen im Perikardium; in den Lungen Hyperämie; Leberzeichnung undeutlich mit ungleicher Blutverteilung; Mesenterialdrüsen ein wenig geschwollen; keine Schwellung der solitären Follikel und der Peyerschen Plaques; Nieren blaß, vergrößert, mit undeutlicher Zeichnung. Das Leichenblut gab negative Wassermannsche Reaktion.

Von meinen Fällen sind die ersten beiden zur Sektion gekommen; ich teile im folgenden die Sektionsprotokolle ausführlich mit.

Fall I. Ein bis zum Skelett abgemagertes Kind von dem Alter entsprechender Größe. Totenstarre an den Füßen und dem Kiefergelenk deutlich zu konstatieren. Haut trocken, keine Ödeme, kein Ikterus. An beiden unteren Extremitäten sieht man zerstreut liegende, verschieden große, meist runde oder ovale, nicht gezackte Geschwüre, deren Grund mit Eitermassen bedeckt ist und fast vom Knochen oder Periost gebildet wird. Die Ränder sind nicht angeschwollen, manchmal zyanotisch und oft sehr weit unterminiert, so daß bisweilen die Geschwüre unter der Haut mit einander kommunizieren. Die Haut selbst kann auf dem darunter liegenden Knochen leicht verschoben werden. An Brust, Bauch und Hals sieht man punktförmige oder konfluierte, verschieden große Petechien, am Gesicht mehrere, leicht pigmentierte, bis daumennagelgroße, rundliche Flecke. Rippen zählbar, Bauch mäßig aufgetrieben, Muskulatur reduziert.

Bauchhöhle frei von abnormem Inhalt, Darmschlingen feucht. Das große Netz zart, nach oben gerollt, ebenso wie das Mesenterium frei von Fett. Lymphdrüsen bis erbsengroß geschwollen, auf der Schnittfläche markig. Appendix: o. B. Harnblase stark gefüllt. Uterus und Adnexe in normaler Lage, Leber mit dem Zwerchfell fibrös verwachsen. Zwerchfellstand: links 7, rechts 5. Rippe. Eröffnung der Brusthöhle. Thymus von der Größe etwa des Daumens der Leiche, zeigt an der Schnittfläche noch Parenchym. Beide Pleurahöhlen frei von abnormer Flüssigkeit, links einige Adhäsionen. Herzbeutelflüssigkeit etwas vermindert, aber sonst o. B. Herz etwas größer als die Faust der Leiche, Spitze abgerundet, Myokard von gewöhnlicher Dicke, getrübt, intermuskuläres Fettgewebe spärlich. Das linke Herz enthält nur eine kleine Menge Blut und Speckgerinnsel, Endokard etwas getrübt, Klappenapparat o. B. Im rechten Herzen derselbe Befund. Foramen ovale für eine Sonde kaum durchgängig. Intima der Aorta glatt, Ductus Botalli geschlossen. L. Lunge voluminös, Oberfläche fast glatt, Konsistenz des Unterlappens derb. Die Schnittfläche des Oberlappens anämisch, des Unterlappens



blutreich; Luftgehalt der ganzen Lunge stark vermindert; einzelne Stellen sind derb, hyperämisch oder grauweiß. R. Lunge: Ober- und Mittellappen zäh, Unterlappen zeigt vermehrte Konsistenz und hat eine knotige Stelle. Schnittfläche anämisch, graubräunlich, Luftgehalt fast ganz verschwunden. Der gefühlte Knoten pneumonisch infiltriert. Hilusdrüsen leicht vergrößert, Lungengefäße, Trachea und Ösophagus o. B. Milz etwas vergrößert, Kapsel gespannt; Schnittfläche blaß mit dunkelbräunlichen Herden, Balken spärlich, Follikel hier und da geschwollen. Leber: Oberfläche glatt, Ränder abgerundet, Konsistenz wie gewöhnlich. Die Schnittfläche zeigt deutliche Azini, deren Peripherie grau gelblich, deren Zentrum leicht zyanotisch ist; Blutverteilung im allgemeinen etwas verschieden. Gallenblase mit gelblich-grünlicher Galle gefüllt, Schleimhaut anämisch. Lebergefäße o. B. R. Niere: Kapsel leicht abzuziehen. Oberfläche anämisch, glatt, Venae stellatae injiziert. Auf der Schnittfläche Parenchym leicht angeschwollen und getrübt, Beckenschleimhaut o. B.; Nebenniere fast fettfrei. L. Niere: Kapsel abzuziehen, Oberfläche glatt, Schnittfläche, Beckenschleimhaut ebenso wie rechts. Harnblase mit gelblichem Harn gefüllt, Schleimhaut anämisch, sonst o. B. Uterus und Adnexe, Mastdarm o. B. Der Magen enthält eine breiige Masse, Mukosa anämisch mit Schleim bedeckt. Pankreas o. B. Darmschleimhaut mit schleimigen Massen bedeckt und gallig verfärbt, Follikel geschwollen und an der Spitze ulzeriert.

Sektionsdiagnose.

1. Multiple Hautgeschwüre, besonders an den Beinen,
2. Bronchopneumonie beider Lungen,
3. Trübung der parenchymatösen Organe, periphere Verfettung der Leber,
4. Magendarmkatarrh,
5. Perihepatitis adhaesiva,
6. Pleuritis fibrosa circumscripta sinistra,
7. Follikelhypertrophie der Milz und des Darmes, Darmgeschwüre,
8. Lymphadenitis hypertrophica leichten Grades der Peribronchial- und Mesenterialdrüsen,
9. subkutane Blutungen an Brust und Hals.

Fall II. Leiche eines mittelgroßen Mädchens in leidlichem Ernährungszustand und mit mäßigem Knochenbau. Totenstarre fast schon geschwunden. Haut gerunzelt, trocken, kein Ikterus, keine Ödeme; fast am ganzen Körper mit Ausnahme der Hände und Füße sieht man etwa erbsengroße Abszesse (Fig. 6 u. 7). Mundhöhle übelriechend, mit gelblich eitrigen membranösen Massen bedeckt, ebenso beide Augenlider und Ohrläppchen. Bauch etwas aufgetrieben, Perkussionsschall tympanitisch.



Das Peritoneum parietale ist etwas getrübt, aber nirgends sind Injektionen zu finden. Dünndarmschlingen gebläht. Situs der Baucheingeweide, großes Netz o. V. Einige mesenteriale und retroperitoneale Lymphdrüsen erbsen- bis bohnengroß geschwollen, deren Schnittfläche markig und etwas injiziert ist, aber nie Verkäsung zeigt. Zwerchfellstand links 4. Rippe, rechts 4. Ikr.

Tymusdrüsen noch parenchymatös. Herzbeutel enthält reichliche Menge klarer Flüssigkeit. Herzgröße entspricht etwa der Faust der Leiche. Koronargefäße o. B., Myokardium getrübt. Linke Kammer stark erweitert, Papillarmuskeln schwach entwickelt, Klappenapparat intakt, Foramen ovale für eine Sonde durchgängig. Beide Pleurahöhlen frei von Flüssigkeit. Linke Lunge voluminös, Konsistenz des Unterlappens etwas vermehrt. Schnittfläche: Rand des Oberlappens emphysematös, dagegen der des Unterlappens pneumonisch induriert, ein Stück desselben sinkt im Wasser unter; keine zirkumskripten Herde. Bei Kompression tritt eine schaumig-schleimige Masse heraus. Bronchialschleimhaut etwas injiziert, mit schleimig eitrigen Massen bedeckt. Hilusdrüsen o. B. Rechte Lunge: Grenze des Ober- und Unterlappens undeutlich, Unterlappen und untere Partie des Mittellappens pneumonisch infiltriert, sonst wie links.

L. Niere (7:3:2): Konsistenz schlaff, Oberfläche glatt, von zahlreichen Ekchymosen durchgesetzt, mit deutlichen Venae stellatae. Schnittfläche anämisch, Grenze von Mark und Rinde sehr deutlich; Mark stark angeschwollen und getrübt. R. Niere im großen und ganzen ebenso wie die linke. In beiden Nebennieren Mark schon erweicht, Rindenfettzone fast nicht nachweisbar. Leber (18:12:4): Konsistenz schlaff, am linken Lappen sieht man zahlreiche, stecknadelkopfgroße, konfluierte, subkapsuläre Blutungen. Schnittfläche: l. Lappen anämisch, Azinuszeichnung nur im r. Lappen deutlich. Gallenblase enthält gelbliche zähe Galle, Schleimhaut o. V. Milz länglich (10:3:1·3), Konsistenz sehr schlaff; Schnittfläche zyanotisch, Pulpa weich, Follikel nicht deutlich. Magen enthält ziemlich reichliche Mengen von Speiseresten, Schleimhaut atrophisch, sehr faltenarm, Hinterfläche der großen Kurvatur zeigt ziemlich ausgedehnte Selbstverdauung. Pankreas schlaff, Schnittfläche o. B.

Halsorgane: Tonsille rechts etwas angeschwollen, bei Kompression entleert sich Eiter. Ösophagusschleimhaut o. B. Laryngotrachealschleimhaut injiziert, Larynx fast total mit weißlichen membranösen Massen bedeckt. Aorta zart und elastisch, Intima stark blutig imbibiert, besonders an der Narbe des Dukt. Botalli. Schilddrüsen:: Kolloidgehalt in der Unterpartie etwas vermehrt.

Beckenorgane o. V. Darm: Dünndarmschlingen im allgemeinen anämisch, aber stellenweise deutlich injiziert, nirgends Anschwellung des lymphatischen Apparates. Appendix frei. Dickdarmschleimsekretion etwas vermehrt, keine Geschwüre, keine Narben.



Sektionsdiagnose.

1. Ecthyma gangraenosum universalis,
2. katarrhalische Pneumonie beider Unterlappen, Bronchitis,
3. Dilatation des linken Ventrikels, Forarmen ovale apertum,
4. septische Milz,
5. Soor,
6. Nephritis parenchymatosa acuta bilateralis,
7. trübe Schwellung der Leber, subkapsuläre Blutung am linken Lappen,
8. chronischer Magen-Darmkatarrh, Selbstverdauung an der großen Kurvatur,
9. Tonsillarhypertrophie.

Meine beiden Sektionsbefunde gleichen also im großen und ganzen den schon in der Literatur niedergelegten. Die septische Milz, die degenerativen Veränderungen an den parenchymatösen Organen, die bronchopneumonischen Herde, die Gastroenteritis sind ebenso bei akuten Infektionskrankheiten vorhanden und legen den Gedanken nahe, daß auch diese Kranken einer akuten Allgemeininfektion erlegen sind. Für die Geschwürsbildung selbst ließen sich keine besonderen Anhaltspunkte finden, insbesondere waren nirgends Thrombosen oder Embolien festzustellen.

b) Histologische Befunde.

H. Neumann, Ehlers, Oettinger, Williams, Karinski bezeichnen als das wesentliche histologische Charakteristikum der ekthymatösen Geschwüre eine umschriebene Entzündung der Haut mit frühzeitiger, zentraler, hämorrhagischer Nekrose und Geschwürsbildung. Kaposi, der sich auf die klinischen Erscheinungen stützt, sieht die Gangrän als Folge örtlicher Kappilarthrombosen an. Hitschmann und Kreibich haben bei ihren hämorrhagisch-nekrotischen Formen eingehende, histologische Untersuchungen beschrieben: der Herd ist zunächst wohl umschrieben und reicht tief in das Gewebe; die Blutgefäße in der Peripherie, insbesondere die im Papillarkörper, sind sehr erweitert, stellenweise sind auch Blutungen dicht



unter der Epidermis vorhanden — so wird der rote Ring um die Effloreszenz erklärt. Die Epidermis selbst ist nur über dem Herde und auch da nur wenig in Mitleidenschaft gezogen. In den Herden selbst ist zunächst in der Epidermis die Kernfärbbarkeit überall erhalten, die Papillen sind verschmälert, in die Länge gezogen, die Zellen selbst von Vakuolen durchsetzt; unter der Epidermis findet sich an einzelnen Stellen eine ganz homogene, ebenfalls von Vakuolen durchsetzte Masse. In der Kutis sind die Veränderungen intensiver, die Kernfärbbarkeit ist fast ganz verschwunden, im subkutanen Bindegewebe ist nur eine ganz geringe Leukozytenansammlung zu konstatieren. Die elastischen Fasern sind intakt. Durch Bakterienfärbung mit Unnaschen polychromem Methylenblau konnten die Autoren massenhafte Bakterienhaufen (Bacillus pyocyaneus) nachweisen. Walker und Low haben dagegen eine ziemlich auffallende Rundzelleninfiltration, beinahe nur aus mononukleären Leukozyten, gesehen, konnten aber im Gewebsinnern keine Bakterien nachweisen. Groen sah mäßige Rundzelleninfiltrationen, hauptsächlich mononukleäre Lymphozyten, zerstreut im Unterhautbindegewebe, besonders in der Umgebung der Schweißdrüsen. Daneben fand er Abszeßbildung im Unterhautfettgewebe, deren Zentum totale Nekrose und deren Peripherie bedeutende Rundzelleninfiltrationen zeigte. In vielen Blutkapillaren konnte er zahlreiche grampositive Staphylokokken teils innerhalb der Gefäße, teils in Thromben nachweisen.

Ich habe in meinen 2 Fällen nicht nur die Hautaffektion, sondern auch verschiedene innere Organe histologisch untersucht.

1. Hautaffektion.

In meinem ersten Falle habe ich die auffallende Unterminierung der Geschwürsränder auch unter dem Mikroskop beobachtet: das Geschwür dringt tief in das Unterhautfettgewebe vor, und Gefäße, Nerven und alle Gewebe, welche direkt mit dem Geschwür in Berührung kamen, waren nekrotisch (Fig. 8). Die Epidermis zeigte am Geschwürsrande Gewebsnekrose, deutliche Rundzelleninfiltration, auffallende Hyperämie der Kapillaren und mäßige Blutungen. An den

Geschwürsrändern fand man deutliche Kariorrhexis der Epithelzellen und schwer färbbare Detritusmassen. Eine Epithelwucherung, die man sonst bei allen chronischen Entzündungen zu sehen pflegt, ist nirgends nachzuweisen, sondern es findet sich im Gegenteil eine deutliche Atrophie der Epidermis in der Nähe des Geschwürs. Auch die Rundzelleninfiltration war nicht so auffallend wie bei anderen Entzündungsprozessen; darauf beruhte die geringe Infiltration des Geschwürsrandes. Die Rundzelleninfiltrationen in der Epidermis fanden sich hauptsächlich in der Umgebung der Schweißdrüsen, wie bei dem Groenschen Falle, und an dem Grenzgebiet zum Unterhautfettgewebe; sie bestanden hauptsächlich aus mononukleären Lymphozyten mit einigen polynukleären Leukozyten und eosinophilen Zellen, während Epitheloidzellen, Spindelzellen, Plasmazellen und Mastzellen, welche sonst im Granulationsgewebe sich immer finden, vollständig fehlten. Alle Kapilargefäße in der Kutis waren stark erweitert, besonders in der Umgebung oder innerhalb der Schweißdrüsen, so daß man, da hier auch deutliches entzündliches Ödem vorhanden war, typische Bilder von Hydroadenitis acuta zu sehen bekam (Fig. 10); nirgends fanden sich aber Thrombosen. Ziemlich bedeutende Blutungen waren an der Grenze zum Unterhautfettgewebe und innerhalb desselben vorhanden. Bei Färbung mit polychromem Methylenblau sah man zahlreiche Bazillen, bald zerstreut, bald als große Haufen, am Geschwürsrande und innerhalb der Kutis. Am Geschwürsrande konnte ich hauptsächlich Staphylokokken, Streptokokken, und einige Diphtheroidbazillen leicht unterscheiden. Auch in der scheinbar gesunden Kutis und dem Korium in der Nähe des Geschwürs konnte man einige Streptokokken zerstreut oder gruppiert, besonders in den Lymphspalten, manchmal in der Umgebung der Schweißdrüsen, nachweisen, während die Haarfollikel und erweiterten Kapillaren frei von Bakterien waren. Die Diphtheroidbazillen waren gramnegativ. Bei Levaditischer Silberimprägnation konnte man gleichfalls die drei oben geschilderten Bakterienarten nachweisen, im Gewebsinnern fanden sich aber nur Streptokokken. Im Unterhautfettgewebe fanden sich die gleichen Veränderungen wie im Korium, nur waren das entzünd-



liche Ödem und die Rundzelleninfiltration deutlicher. Bildung von Granulationsgewebe war auch hier nirgends festzustellen. Das Muskelgewebe, das oft erst den Geschwürsboden bildete, zeigte zum Teil ödematöse Anschwellung und geringe Rundzelleninfiltration, zum Teil bedeutende Atrophie. In meinem zweiten Falle konnte ich einen etwas anderen Befund erheben. Vor allem waren, ganz im Gegensatz zu meinem ersten Fall, die Kapillaren nur wenig erweitert, dagegen eine ziemlich bedeutende Rundzelleninfiltration vorhanden. Damit erklärt sich auch die klinische Differenz in dem Aussehen der Geschwüre: im ersten Fall zeigten sie einen deutlichen roten Hof, im zweiten nur eine ziemlich deutliche Infiltration. Sonst waren die Veränderungen aber im großen und ganzen die gleichen wie im ersten Falle. In den Rundzelleninfiltrationen habe ich außer den mononukleären Lymphozyten und einigen polymorphkernigen Leukozyten auch spärliche Epitheloidzellen und Spindelzellen gesehen. Gewebsnekrose und Abszeßbildung fand sich in diesem Falle hauptsächlich im Unterhautfettgewebe; das obere Ende der Nekrose reichte immer bis zu den Schweißdrüsen, hing aber niemals mit den Haarfollikeln zusammen. Die kleinen Gefäße im Unterhautfettgewebe zeigten stellenweise eine Wucherung des Endothels.

2. Subkutane Blutungsherde am Hals.

Die Blutung war in der Umgebung der Schweißdrüsen am deutlichsten, eine geringere Blutung konnte man auch in den Papillen und an der Grenze zwischen Korium und Unterhautfettgewebe feststellen. An diesen Stellen war auch die Kernfärbung der Gefäße undeutlich, die Epidermis war atrophisch, das subkutane Bindegewebe ödematös und teilweise nekrotisch.

3. Herz.

In beiden Fällen, besonders im zweiten, habe ich an den Herzmuskelfasern undeutliche Kernfärbung und Fettinfiltration, besonders in den zentralen Wandschichten, gesehen, während Endokard und Perikard ganz normal waren.



4. Lunge.

Die Unterlappen zeigten in beiden Fällen die typischen Veränderungen einer Bronchopneumonie. Durch Bakterienfärbung konnte ich im ersten Fall zahlreiche Kokken innerhalb der Bronchien und Bronchiolen nachweisen.

5. Leber.

In beiden Fällen fand sich typische, periphere Fettinfiltration, welche aus eigentlichem Neutralfett bestand und eine mäßige Anämie; nirgends waren Bakterien zu finden.

6. Milz.

Das Organ war hyperämisch, die Follikel waren deutlich hypertrophiert, während die Trabekel ziemlich hochgradige Druckatrophie zeigten.

7. Niere.

Es fand sich überall eine mäßige Hyperämie und eine leichte Rundzelleninfiltration in der Rindenschicht. Die gewundenen Harnkanälchen waren fast alle stark angeschwollen und zeigten undeutliche Färbbarkeit der Kerne, während die Glomeruli und geraden Harnkanälchen noch deutlich gefärbte Kerne hatten.

8. Magen und Darm.

Mikroskopisch sah man deutliche Merkmale einer akuten Entzündung. Die Rundzelleninfiltration innerhalb der Tunica propria war ziemlich hochgradig; die Pylorusdrüsen zeigten keine Veränderungen, während die Belegzellen im Fundus nicht deutlich erkennbar waren. Die Solitärfollikel und Peyerschen Haufen zeigten deutliche Hypertrophie.

Wenn ich nun die histologischen Befunde des Ecthyma gangraenosum zusammenfasse, so läßt sich folgendes sagen: In meinem ersten Falle war um die nekrotisierenden Geschwüre eine deutliche Hyperämie, Dilatation der Kapillaren und Blutungen in der Umgebung vorhanden; Rundzelleninfiltrationen beschränkten sich auf die Umgebung der Schweißdrüsen. Bis auf den letzten Befund gleicht also dieser Fall den von Hitschmann und Kreibich und Fraenkel beschriebenen.

Im zweiten Falle fand sich eine Abszeßbildung im Unter-



hautfettgewebe, umgeben von einer deutlichen Rundzelleninfiltration, während Hyperämie und Blutungen, die im ersten Falle das auffallendste waren, hier fehlten. In diesem Punkte hat der zweite Fall große Ähnlichkeit mit dem Falle von Walker und Low. Die frühzeitige Veränderung der Schweißdrüsen innerhalb des Unterhautfettgewebes war auch in diesem Falle bemerkenswert; auch Groen hat ja in seinem Falle eine deutliche Rundzelleninfiltration besonders in der Umgebung der Schweißdrüsen beschrieben. Ich habe also in meinen beiden Fällen eine sehr früh auftretende Hydroadenitis acuta gesehen, die sich später in eine nekrotica umwandelte. Ich kann jetzt nicht sicher sagen, ob die Veränderungen der Schweißdrüsen die primäre Veränderung des Ecthyma gangraenosum sind, aber das ist Tatsache, daß die Schweißdrüsen in dem ersten Stadium der Erkrankung (klinisch papulöses Exanthem) schon ziemlich deutliche Hydroadenitis acuta und in späteren Stadien (klinisch Ulzeration) eine Hydroadenitis nekrotica gezeigt haben, während Haarfollikel und Haarwurzel in der Umgebung ganz normal bleiben.

4. Bakteriologie.

1888 hatte Ehlers aus dem Herzblute eines an Ecthyma gangraenosum gestorbenen Knaben den Bacillus pyocyaneus kultiviert. Gerade in dieser Zeit wurde „La maladie pyocyanique“ von Charrins (Paris 1889) beschrieben. Danach wurde gleichfalls dieses Stäbchen von Neumann (1890), Oettinger, Karinski (1891), Hitschmann und Kreibich (1897) in den Krankheitsherden nachgewiesen. Letztere behaupteten sogar, daß der Bacillus pyocyaneus der Erreger des Ecthyma gangraenosum sei, da sie die Bakterien nicht nur aus der Hautaffektion, sondern auch aus der Zunge, Blutungsherden der Haut, aus dem Rachen und der Lunge züchten konnten. Bei Tierexperimenten mit dem Bacillus pyocyaneus haben sie ganz ähnliche Blutungen in die Lunge und serösen Schleimhäute, sogar subkutane Blutungen, leichte Entzündungsprozesse und Gewebsnekrose der Impfstelle gefunden. Zu



gleicher Zeit hat Escherich gleichfalls den Bacillus pyocyaneus aus dem Herzblute, aus verschiedenen Exkreten und Organen eines an Ecthyma gangraenosum Gestorbenen kultiviert, während er ihn in der Hautaffektion nicht nachweisen konnte. Blum, ein Schüler von Escherich, fand auch den Bacillus pyocyaneues nicht nur in den Krankheitsherden, sondern auch im Blute eines Kranken, nach dessen Tode er dieselben Bazillen in verschiedenen Organen und sogar in der Rückenmarksflüssigkeit nachweisen konnte. Lewandowsky (1907) hat die Pyozyaneusbazillen, die er aus einem ekthymatösen Geschwür kultiviert hatte, auf denselben Kranken verimpft und ein ganz ähnliches Geschwür daraus entstehen sehen.; zugleich hat er die Agglutinationsfähigkeit des Krankenserums bei 600facher Verdünnung festgestellt. Fraenkel (1912) hat viele Sektionsfälle von durch allgemeine Infektion mit Bacillus pyocyaneus zu grunde gegangenen Kindern mitgeteilt und hat auch aus charakteristischen Hautaffektionen nur immer dieses Stäbchen gezüchtet. Aus dieser reichen Kasuistik muß man schließen, daß der Bacillus pyocyaneus eine ätiologische Beziehung zum Ecthyma gangraenosum haben muß.

Im Gegensatz dazu fanden Baudouin und Wickham (1888) reichliche Mengen von Streptokokken in einem Krankheitsherd. Jamieson und Huie (1903) haben bei zwei Patienten aus den Geschwüren Diplokokken kultiviert, welche auf gewöhnlichem Agar-Agar, auf Serum- oder Blutagar sehr gut wuchsen und wie Streptokokken halb durchscheinende Kolonien bildeten. Mayer (1904) und Hansen haben Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes gefunden. In dem von Walker und Low klinisch mitgeteilten Fall hat Ritchie außer dem Staphylococcus pyogenes ähnliche Diplokokken wie Jamieson und Huie nachgewiesen, die grampositiv waren und bei intraperitonealer Einspritzung in geringer Menge leicht ein Meerschweinchen töteten. Toyama (1907) und Welander fanden nur Staphylococcus pyogenes, während Sprecht Diphtheriebazillen nachwies. Groen (1911) sah in einem Falle neben grampositiven und gramnegativen Kokken Stäbchen, die er für Pyocyaneus und Proteus hielt.

Die bakteriologische Untersuchung meiner Fälle ergab folgende Befunde:

a) Aus dem eitrigen Sekret des Krankheitsherdes meines ersten Falles konnte ich im Ausstrich und durch Agarkultur drei Arten von Bakterien feststellen: 1. gewöhnliche gelbe Staphylokokkenkolonien, 2. feine halbdurchsichtige, grauweißliche Streptokokkenkolonien und 3. wenige weißliche, halbdurchsichtige, etwa stecknadelkopfgroße Kolonien, die aus Diphteroidbazillen bestanden. Ferner entnahm ich dem Patienten 4 Tage vor seinem Tode aus der Vena mediana cubiti aseptisch Blut und beimpfte damit je drei Bouillon- und Agar-Agar-Nährböden. Nach 24 Std. Brutschrank war die Bouillon dunkel bräunlich gefärbt und mit einer dünnen grauweißlichen Membran bedeckt, auf dem Agar fanden sich grauweißliche, halbdurchsichtige, bis stecknadelkopfgroße Kolonien; beide Nährböden bestanden mikroskopisch aus Diphtheroidbazillen. Die biologischen Eigenschaften dieses Stäbchens und die Ergebnisse von Tierversuchen sind in den folgenden Tabellen I und II zusammengestellt.

Tabelle I.
Die biologischen Eigenschaften der Diphtheroidbazillen.

Eigenbewegung	—
Gramsche Färbung	—
Sporenbildung	—
Sauerstoffbedürfnis	+
Lösungsfähigkeit für Gelatine	—
Milchgerinnung	—
Gasbildung	+
Schwefelwasserstoffentwicklung	—
Farbstoffproduktion	bräunlich (nach etwa 3 Tagen)

3 Stunden nach dem Tode entnahm ich auf dem Sektionstische aus dem Herzen ebenso aseptisch Blut und impfte es in 5 *ccm* Bouillon enthaltende Reagenzgläser. Nach 24 Stunden Brutschrank war diese Mischung getrübt und mit einer dünnen, grau-weißlichen, opaleszierenden Membran bedeckt. Ich isolierte dann die Bakterien, die in dieser Bouillon gewachsen waren, auf einer Agarplatte und konnte zwei Arten



von Kolonien unterscheiden (48 Stunden Brutofen): 1. rundliche, halbdurchsichtige, bläulich-graue, relativ große, oberflächliche Kolonien, 2. undurchsichtige, weißliche, kleine Ko-

Tabelle II.

Tierexperimente mit den ersten Diphtheroidbazillen.

Meerschweinchen Nr.	Gewicht in Gramm	Art der Impfung	Impfstelle	Bakterienmenge	Verlauf
1	550	Perkutane Skarifikation und Bakterieneinreibung	Seite	1 Öse Reinkultur	Keine Reaktion
2	540	subkutan	"	"	Nach 24 St. erbsengroße Anschwellung und Rötung, nach 48 St. typische Abszeßbildung, nach 72 St. spontaner Durchbruch und Geschwürsbild., n. 4 Tagen Eintrocknung, am 5. Tage narbige Heilung
3	600	"	Unterleib	"	Schon 24 St. n. d. Impf. charakt. Abszeßbild., nur Staphylococcus aureus, sonst wie Nr. 2
4	610	intraperitoneal	—	0·5 *ccm* einer Misch. von 2 Ösen Reink. in 5 *ccm* phys. NaCl-Lös.	Gesund, keine Temperatursteigerung usw.
5	570	"	—	1·0 *ccm* derselb. Mischung	"
6	500	"	—	1·5 *ccm* derselb. Mischung	"

Tabelle III.

Die bakteriologischen Eigenschaften der zweiten Diphtheroidbazillen.

Eigenbewegung	—
Gramsche Färbung	+
Sporenbildung	—
Sauerstoffbedürfnis	+
Lösungsfähigkeit für Gelatine	—
Milchgerinnung	—
Gasbildung	—
Schwefelwasserstoffentwicklung	—
Farbenstoffproduktion	—

lonien. Die ersten bestanden aus dicken und langen Gram-negativen Stäbchen, die zweiten aus polymorphen Gram-positiven Diphtheroidbazillen. Die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen sind in den Tabellen III und IV ersichtlich.

Tabelle IV.

Tierexperimente mit den zweiten Diphtheroidbazillen.

Meerschweinchen Nr.	Gewicht in Gramm	Art der Impfung	Impfstelle	Bakterienmenge	Verlauf
1	470	Perkutan	Seite	1 Öse	Nach 24 Stunden leichte Rötung
2	480	Subkutan	Bauch	„	Nach 24 St. erbsengroße Anschwellung und Rötung. dann typische Abszeßbild. (Kultur Diphtheroidbaz.)
3	540	Intraperitoneal	—	0·5 *ccm* einer Misch. von 2 Ösen Reink. in 5 *ccm* physikal. NaCl-Lösung	Gesund
4	600	„	—	1 0 *ccm* derselben Mischung	„
5	550	„	—	1·5 *ccm* derselben Mischung	Tod nach 5 Tagen

Bei der histologischen Untersuchung der Geschwüre fand ich bei Färbung mit polychromem Methylenblau, nach Gram und bei der Levaditischen Silberimprägnation gleichfalls Staphylokokken, Streptokokken und Gram positive Diphtheroidbazillen, die polymorph, bald kugelig, bald stäbchenförmig waren, während im gesunden Gewebe nur Gruppen von Streptokokken nachzuweisen waren (Fig. 9). Außer diesen Befunden an den Geschwüren sah ich nur noch in den stark katarrhalisch veränderten Bronchien und Bronchiolen eine Anzahl Kokken, während die übrigen Organe frei von Bakterien waren.

b) In dem eitrigen Sekret meines zweiten Falles konnte ich zahlreiche gelbe Staphylokokken und wenige Streptokokken auch kulturell nachweisen. Die Untersuchung des Blutes des Kranken fiel immer negativ aus. An den histologischen Präparaten des Krankheitsherdes konnte ich durch verschiedene Bakterienfärbungen zahlreiche Staphylokokkenhaufen auf der Geschwürsoberfläche finden, während sich eine Anzahl von großen und kleinen Gram negativen Stäbchen in der Umgebung der nekrotischen Schweißdrüsen fanden.

c) In der dicken Eitermasse aus Geschwüren meines dritten Falles (phlegmonöse Form) fand ich auf allen Nährböden nur Staphylococcus pyogenes aureus.

d) Aus dem eitrigen Sekret meines vierten Falles konnte ich auch nur Staphylococcus pyogenes aureus züchten.

Zusammenfassung der bakteriologischen Befunde bei Ecthyma gangraenosum.

Wenn wir die verschiedenen Bakterien, die die bisherigen Untersucher aus den Krankheitsherden oder dem Blut isoliert haben, zusammenstellen, so kann man folgende 6 Arten unterscheiden:

a) Bacillus pyocyaneus (Ehlers, Hitschmann und Kreibich, H. Neumann, Oettinger, Karinski, Blum, Escherich, Lewandowsky, Fraenkel);

b) Streptokokken (Baudouin und Wickham, Mayer, C. T. Hansen, Takahashi);

c) Staphylococcus aureus (Mayer, C. T. Hansen, Walker und Low, Toyama, Welander, Groen, Ishikawa, Takahashi);

d) Diplokokken (Jamieson und Huie, Walker und Low);

e) Diphtheriebazillen und Diphtheroidbazillen (Specht, Takahashi);

f) Stäbchen (Groen, Takahashi).

Wenn man das Verhältnis der bakteriologischen Befunde zu den vier klinischen Formen des Ecthyma gangraenosum



in Betracht zieht, so geht daraus folgender Zusammenhang hervor:

Aus den Krankheitsherden der gewöhnlichen Form bekommt man meistens Streptokokken, Staphylokokken, selten Diphtheroidbazillen oder Diplokokken, während der Bacillus pyocyaneus hauptsächlich die hämorrhagisch-nekrotische Form zu verursachen scheint. Bei der furunkulösen und phlegmonösen Form findet man meist nur Staphylococcus pyogenes aureus, selten Streptokokken, Diplokokken oder Stäbchen.

5. Ätiologie.

Als ursächliche Momente für das Ecthyma gangraenosum sind von den bisherigen Beschreibern dieser Krankheit verschiedene Zustände beschuldigt worden. Eine Gruppe von Autoren bezeichnet Marasmus als Ätiologie, eine andere führt dafür chronische oder akute Infektionskrankheiten an; ich will auf diese Frage etwas näher eingehen, da ich auf Grund meiner Fälle etwas abweichender Meinung bezüglich der Ätiologie dieser Krankheit bin.

a) Marasmus.

Simon hat, wie erwähnt, das Krankheitsbild zuerst bei stark heruntergekommenen, besonders kongenital syphilitischen Kindern beschrieben und Gangraena multiplex cachecticorum genannt; die Hautnekrosen hat er durch marantische Thrombosen erklärt. Dieser Auffassung schlossen sich Bidenkap u. a. und in gewisser Weise auch J. Neumann an, der aber betonte, daß die Krankheit auch bei anämischen und durch schwere Krankheiten, wie Skarlatina, Morbilli, Variola, Tussis convulsivus, heruntergekommenen Kindern vorkomme.

Im Gegensatz dazu beschrieb Boeck einen Fall bei einem gut genährten Kinde und trat der Simonschen Erklärung des Krankheitsbildes als „marantische Thrombose“ entgegen. Baudouin und Wickham, Groen u. a. sahen gleichfalls die Erkrankung bei wohlgenährten Kindern plötzlich auftreten.

Meine Fälle waren alle nicht stark abgemagert, die



ersten vier Kinder waren sogar gut genährt und ziemlich kräftig. Ich möchte demnach dem Marasmus keine große ätiologische Bedeutung beimessen.

b) Syphilis und Tuberkulose.

Simon beschrieb das Ecthyma gangraenosum bei kongenitalen Syphilitikern, Boeck betonte als erster den Zusammenhang mit Tuberkulose, indem er eine direkte oder indirekte Wirkung des tuberkulösen Virus auf die Haut, eine Toxikodermie, annahm. Nach ihm sah Welander die Krankheit bei einem tuberkulösen Patienten, ohne aber die Tuberkulose als Ursache der Hautaffektion zu bezeichnen, Lewandowsky beobachtete typische Geschwüre bei einer Frau mit Lupus und Hitschmann und Kreibich fanden bei der Sektion eines Kranken eine Phthise.

Dagegen haben Baudouin und Wickham, Groen, Brandweiner u. a. weder tuberkulöse noch syphilitische Veränderungen bei ihren Kranken und deren Eltern feststellen können. Den gleichen Befund habe ich bei meinen Fällen erheben können, mit Ausnahme des vierten; hier waren eine Conjunctivitis phlyctaenulosa und Drüsenschwellungen am Halse, in den Achselhöhlen und Leistenbeugen vorhanden. Ich halte das aber für einen Nebenbefund und möchte weder Tuberkulose noch Syphilis als direkt veranlassendes Moment des Ecthyma gangraenosum bezeichnen.

c) Äußere Einflüsse.

1. Beschmutzung. Es ist eine schon lange bekannte Tatsache, daß Beschmutzungen der Haut mit Schweiß, Faezes, Urin u. a. auf Hautkrankheiten einen verschlechternden Einfluß ausüben können, was besonders Chvostek behauptete. Auch bei meinen Fällen spielte die Beschmutzung der Haut sicher eine Rolle, da die Patienten alle einer niedrigen Stufe angehörten und lange nicht gebadet waren.

2. Druck von außen. Lesser hat betont, daß die Krankheit hauptsächlich an Körperteilen auftritt, wo äußerer Druck öfter gewirkt hat. In meinen Fällen glaube ich aber, daß der äußere Druck auf die Entstehung des Ecthyma gangraenosum keinen besonderen Einfluß gehabt hat; wenn

auch selten in der Sakralgegend, einem Dekubitus ähnlich, die Geschwüre auftreten, so konnte ich im allgemeinen diese Beobachtung nicht bestätigen, da die Effloreszenzen oft an Stellen vorhanden waren, z. B. an den inneren Flächen der Oberschenkel, wo äußerer Druck sicher nicht wirksam war.

d) Masern.

Der einzige, der bisher einen Zusammenhang der beschriebenen Krankheit mit Masern erwähnte, war, wie gesagt, J. Neumann. Ich habe nun bei allen meinen Fällen ein inniges Verhältnis zum Verlauf der Masern feststellen können. Die primäre Hautaffektion des Ecthyma gangraenosum sah ich nämlich im 1. Falle im Prodromalstadium; im 2. und 3. Falle im Eruptionsstadium und die übrigen im Stadium der Abschuppung oder Rekonvaleszenz dieser Infektionskrankheit auftreten.

Auch bei der histologischen Untersuchung konnte ich einen engen Zusammenhang beider Krankheiten beobachten.

Unna beschreibt nämlich die histologischen Veränderungen beim Masernexanthem folgendermaßen: Die klinischen Symptome der Masernexantheme weisen darauf hin, daß zu der primären Wallungshyperämie, welche sich um den in die Hautkapillaren gelangten Infektionskeim enwickelt, alsbald spastische Widerstände in den Hautgefäßen hinzutreten, welche die zyanotische Färbung, die papulöse Anschwellung und das urtikariaähnliche Ödem des Zentrums, sowie endlich den häufigen Austritt von Blutfarbstoff erklären. Es ist daher erklärlich, daß der dem Lebenden oder der Leiche herausgeschnittene Masernfleck keine Hyperämie mehr erkennen läßt und die Blutgefäße nicht erweitert zeigt. Dagegen nimmt man stets noch anderweitige Zeichen des vorhanden gewesenen Ödems wahr. Das rasch entstandene, spastische Ödem sammelt sich stets an den Orten des geringsten Widerstandes, und da es sich hier fast stets um Kinder in den ersten Lebensjahren handelt, im Fettgewebe, um die Knäueldrüsen, in den ersten Scheiden der größeren Hautgefäße, den Hautmuskeln und Follikeln,

Ich habe im Anfang des Eruptionsstadiums des Ecthyma



gangraenosum gleichfalls die primäre Wallungshyperämie in den Hautkapillaren gesehen, und auch das rasch entstandene, spastische Ödem, besonders im Fettgewebe, um die Knäueldrüsen usw.

Ich möchte nun die rasch auftretende Gewebsnekrose der Haut beim Ecthyma gangraenosum als eine anaphylaktische Veränderung auffassen. Die von außen in die Hautkappillaren gelangten Infektionskeime veranlassen die Hyperämie und das Ödem um sich. In diesem Zustande vereinigen sich die Körpersäfte und die Bakterienkeime und erzeugen Antikörper für die Maserneireger innerhalb des Körpersaftes; diese verbinden sich mit dem neu auftretenden Antigen und es bildet sich Anaphylatoxin an den betreffenden zirkumskripten Stellen, welches für das Gewebe so stark giftig ist, daß dies schnell nekrotisch wird. Ich kann leider nicht genau sagen, welche Bakterien als spezifische Antigene zur Anatophylatoxinbildung in Betracht kommen, weil der Erreger der Masern noch nicht bekannt ist.

Doch bin ich der Meinung, daß die verschiedenen Bakterien, welche ich im bakteriologischen Kapitel beschrieben habe, bei der Anaphylatoxinbildung beteiligt sein können, weil nach Masern die Gewebe des Organismus für alle Erreger besonders empfindlich sind.

6. Schluß.

Wenn wir die Ergebnisse dieser Arbeit kurz zusammenfassen, so läßt sich folgendes sagen:

1. Klinisch kann man vier verschiedene Formen des Ecthyma gangraenosum unterscheiden:

a) die gewöhnliche Form, bei der sich, besonders an der Hinterfläche der Beine, dem Fuß- und Handrücken, aus Bläschen, Pusteln und Geschwüre entwickeln;

b) die hämorrhagisch-nekrotische und

c) die phlegmonöse Form mit ihren Namen entsprechenden primären Affektionen der Haut, vorzugsweise des Unterleibes und der Genitalgegend, und

d) die furunkulöse Form mit der Lieblingslokalisation an Rumpf und Kopf.

Die Krankheit befällt fast nur Kinder in den ersten beiden Lebensjahren (75% der bisher beschriebenen Fälle), kann aber sehr selten auch noch in hohem Alter vorkommen.

2. Die pathologisch-anatomischen Befunde gleichen denen nach akuten Infektionskrankheiten; man findet außer den typischen Hautgeschwüren eine septische Milz; degenerative Veränderungen an den parenchymatösen Organen, bronchopneumonische Herde, Schwellungen des lymphatischen Apparates, gelegentlich subkutane Blutungen und Darmgeschwüre.

Die Veränderungen der Haut scheinen nach den histologischen Bildern an den Schweißdrüsen zu beginnen.

3. Die bakteriologische Untersuchung ergab bei meinem ersten Falle im Krankheitsherd Streptokokken, Staphylokokken und verschiedene Diphtheroidbazillen, diese auch im Blut. In den übrigen Fällen fand ich allein gelbe Staphylokokken, und zwar nur in den Geschwüren.

4. Alle meine Fälle traten im Verlauf von Masern auf, durch welche eine Überempfindlichkeit des kranken Organismus gegenüber bakteriellen Infektionen hervorgerufen wird. Die Geschwüre selbst entstehen durch anaphylaktische Vorgänge in der Haut.

Zum Schluß möchte ich noch Herrn Prof. Dr. K. Dohi für die Überlassung der Fälle und seine Unterstützung bei den Untersuchungen, sowie meinen Kollegen an der Klinik und Herrn Privatdozent Dr. Inouye vom Mitsui-Hospital für ihre Mithilfe bestens danken.

Literatur.

1. Simon. Breslauer ärztliche Zeitschrift. 1878. — 2. Boeck. Verhandlungen der mediz. Ges. in Christiania. 1881. — 3. Bidenkap. Klinisches Jahrbuch. (Norwegisch.) IV. 1887. — 4. Baudouin und Wickham. Ann. de dermat. et de syph. Nr. 12. 1888. — 5. Neumann, J. Atlas der Hautkrankheiten. — 6. Kaposi. Lehrbuch der Hautkrankheiten. — 7. Unna. Dermatologische Histopathologie. — 8. Ehlers, Edv. Ho-



spitals-Zeitung. (Dänisch.) 1890. — 9. Oettinger. La semaine médicale. 1890. — 10. Heulz. Tourn. des mal. cut. et syph. 1890. — 11. Scherwell. Brooklyn. dermat. and genito-urinary society. 1895. — 12. Karinski. Prager med. Woch. 1891. — 13. Hutchinson. Arch. of Surgery. 1892. Bd. III. — 14. Hitschmann und Kreibich. Wiener klin. Woch. 1897. — 15. Dieselben. Archiv f. Dermatol. u. Syph. Bd. II. 1899. — 16. Jarisch. Hautkrankheiten. Nothnagels Handbuch. — 17. Hallopeau. Musée de l'hopital Saint-Louis. Fasc. XXII. — 18. Lascoronsky, Gregoriewna. Thèse de Paris. 1899. — 19. Chvostek. Mračeks Handbuch der Hautkrankheiten. — 20 Hansen, C. T. Verh. der dänischen dermat. Ges. 1900. — 21. Finny, Magee. Dublin journ. of med. science. XII. 1901. — 22 Jamieson, Allan und Huie. Brit. journ. of dermat. 1903. — 23. Mayer. Berliner derm. Ges. 10. Mai 1904. — 24. Rasch, C. Krankheiten der Haut. (Dänisch.) 1903. — 25. Lewandowsky. Münch. med. Woch. 1907. — 26. Specht. Breslauer derm. Vereinigung. 1905. — 27. Toyama. Japan. Zeitschr. f. Dermat. u. Urol. 1907. — 28. Brandweiner. Wiener dermatol. Ges. 1908. — 29. Walker, Normann und Low. Cranston. Iconographia dermat. Fasc. IV. 1909. — 30. Welander, E. Arch. f. Derm. u. Syph. 1910. — 31. Groen. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1911. — 32. Fraenkel. Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. LXXII. 1912. — 33. Ishikawa. Mediz. Zentralbl. Japan. 1913.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXXVII—XXXIX.

Fig. 1. Fall 1. Kräftiger Gesichtsausdruck der Kranken mit mehreren impetiginösen Effloreszenzen.

Fig. 2 u. 3. Fall 1. Zahlreiche gangränöse Geschwüre an beiden unteren Extremitäten und am Gesäß.

Fig. 4. Fall 2. Multiple furunkulöse Abszesse an Brust und Bauch.

Fig. 5. Fall 2. Ecthyma gangraenosum am Rücken mit multiplen Abszessen und Narben.

Fig. 6 u. 7. Fall 2. Multiple Geschwüre am ganzen Körper. (Photographie der Leiche auf dem Sektionstisch.)

Fig. 8. Mikroskopisches Bild eines tiefgreifenden Geschwürs bei ganz schwacher Vergrößerung.

Fig. 9. Streptokokkenanhäufung (SK) im Korium (Immersion).

Fig. 10. Rundzelleninfiltration und Hyperämie in der Umgebung der Knäueldrüsen.

Eingelaufen am 2. Juni 1914.





Fig. 1 Fig. 2 Fig. 3 Fig. 4 Fig. 5

Takahashi: Ekthyma gangraenosum.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Fig 6



Fig. 7

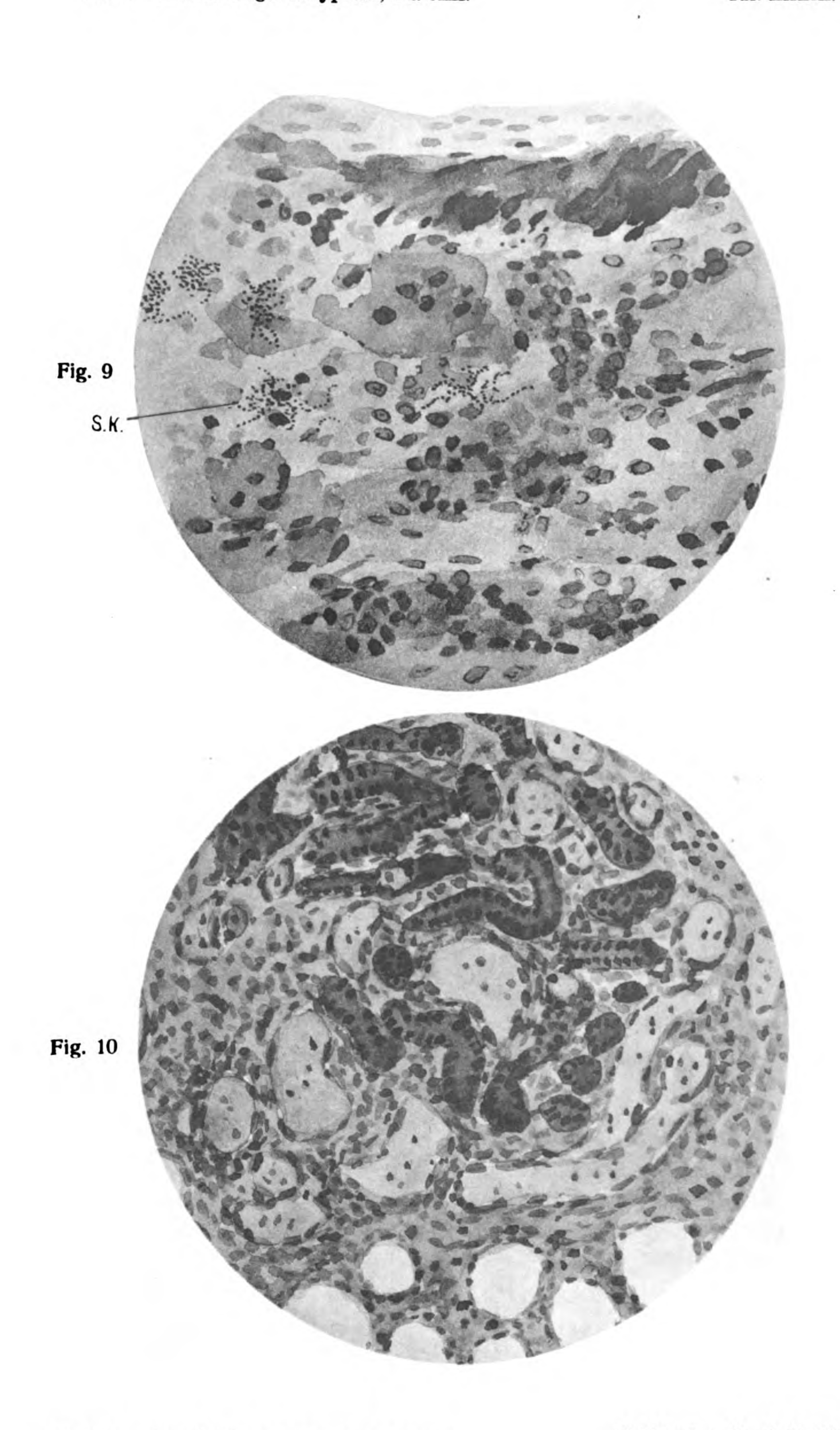


Fig. 8



Takahashi: Ekthyma gangraenosum.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



Takahashi: Ekthyma gangraenosum

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien

Aus der Kgl. Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Pavia (Direktor: Prof. Umberto Mantegazza).

Klinischer und pathologisch-anatomischer Beitrag zum Studium der kutanen Leukämide, der fibro-epithelioiden Polylymphomatosen (Hodgkinsche Krankheit) und der Mykosis fungoides.

Von Privatdozent Dr. **Giuseppe Mariani,**
Assistent der Klinik.

(Hiezu Taf. XL u. XLI.)

Die Ergebnisse, welche einerseits die pathologische Anatomie, andrerseits die ätiologische Erforschung der verschiedenen Krankheitsformen liefern, stehen, obgleich sie das gleiche Ziel, die Vereinheitlichung, anstreben, dennoch in einem gewissen Gegensatze zu einander. Dadurch nämlich, daß ein gleicher Reiz verschiedene reaktive Krankheitsprozesse verursachen kann, andrerseits hinwiderum verschiedene Reize einen gleichartigen reaktiven Prozeß hervorrufen können, ereignet es sich häufig, daß die Entdeckung eines neuen spezifischen Agens Krankheitsformen zu einer Gruppe vereinigen kann, welche — vom anatomischen Gesichtspunkte aus gesehen — von einander sehr verschiedenartig sind, und solche Krankheitsformen von einer Gruppierung loslösen kann, die auf anatomischer Basis konstruiert ist. Der Geschichte aller nosologischen Entitäten ist eine Evolution zwischen ätiologischen und anatomischen Klassifikationsversuchen hindurch gemeinsam, welche sich miteinander verflechten und komplizieren, indem unter ätiologisch einheitlicher Benennung anatomisch sehr verschiedene Formen in einer Gruppe zusammengefaßt werden, und umgekehrt unter einheitlicher anatomischer Benennung Formen von verschiedener Ätiologie. Das weite Gebiet jener Hautaffektionen, von welchen angenommen wird, daß ihre gemein-



same Basis Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe bilden, bietet uns ein deutliches Beispiel für diese Erscheinung. Auf eine erste Periode wesentlich klinischer Untersuchungen, in welcher die allerverschiedenartigsten Formen miteinander zusammengeworfen wurden, folgte eine Periode immer minutiöser und vollständiger werdender histologischer Studien, welche ein wenig Licht in die Frage zu bringen begann. Mit der Entwicklung der hämatologischen Kenntnisse vervollständigten sich die bereits begonnenen Gruppierungen und Differenzierungen. Die perniziöse Lymphodermie, die Mycosis fungoides, die Formen von neoplastischem Typus und von verschiedenartigen Typen, die mit Lymphadenie, Myeladenie, Lymphosarkomatosis und Lymphogranulomatosis zusammengebracht wurden, gewannen so nach und nach an Klarheit in bezug auf die Symptome und ließen gleichzeitig die gegenseitigen Beziehungen zu einander erkennen.

Leider haben die Untersuchungen, die darauf gerichtet waren, die spezifischen Erreger dieser verschiedenen Affektionen zu entdecken, zu keinem nennenswerten Ergebnisse geführt. Deshalb muß noch immer das morphologische Element — neben dem klinischen — als einziger Anhaltspunkt für die Stellung einer Differentialdiagnose verwendet werden. *Der Typus der Hautmanifestationen, der pathologisch-anatomische Befund der Eingeweide und insbesondere jener der hämatopoetischen Organe*, das sind die drei Faktoren, welche in jedem einzelnen Falle in Erwägung gezogen werden müssen, um zu einem sicheren Schlusse zu gelangen. Die große Bedeutung, welche der anatomischen Prüfung der hämopoetischen Organe, insbesondere der Lymphdrüsen zukommt, geht aus der Tatsache hervor, daß Blutformel und Hauterscheinungen gleich oder sehr ähnlich sein können, während gleichzeitig die viszeralen Veränderungen sehr verschiedenartig sind. Ich erachte die anatomische Untersuchung der Drüsen deshalb für notwendig, weil die Untersuchung der Haut häufig keinen definitiven Schluß erlaubt und die Blutformel für einen großen Teil der Fälle, die sogenannten pseudoleukämischen Formen im weiteren Sinne, von sehr beschränktem Werte ist. Die jüngsten Untersuchungen über die



Natur der Polylymphomatose zeigen deutlich die Richtigkeit dieser Behauptung. Wir erinnern bei dieser Gelegenheit noch an die Formen von Erythrodermia desquamativa, für welche ein tuberkulöser Ursprung nachgewiesen werden konnte, und die klinisch vollkommen jenen Formen ähnlich sind, welche die leukämische oder aleukämische Lymphadenie begleiten; ich erinnere ferner an die ekzematoiden Manifestationen von prämykotischem Typus, welche sehr lange dauern und von den verschiedenartigsten Blutveränderungen begleitet sein können, um schließlich in eine wirkliche Mykosis oder eine echte absolute Lymphadenie auszugehen; ich erinnere endlich an die so verschiedenartigen Bilder der früher sogenanten perniziösen Lymphodermie, die wahrscheinlich ein Gemisch von atypischen Formen der Mycosis fungoides und der leukämischen Lymphadenie darstellt. Die histologische Untersuchung der Hautveränderungen ist von großem Werte für die Unterscheidung der lymphomatösen Manifestationen von jenen der Mycosis fungoides; tatsächlich ist auch speziell auf Grund von anatomischen Ergebnissen von den meisten Autoren die Mycosis fungoides vollkommen von der Lymphadenie abgetrennt und als eine spezielle Form des Granuloms aufgefaßt worden. Die Hauterscheinungen, welche die Myeladenie begleiten, sind außerordentlich selten. Es gibt im ganzen zwei Fälle dieser Art, von Bloch und von Rollexton-Fox; der von Pelagatti zitierte Fall läßt es zweifelhaft erscheinen, ob es sich um eine Myeladenie mit Hauterscheinungen, oder um eine Mycosis fungoides handelt. Im Gegensatze hiezu gibt es jetzt eine Unzahl von Befunden von „Leucaemia cutanea“, aber nicht alle angeführten Fälle sind durch Daten gestützt, welche hinreichen, um eine sichere Diagnose oder wenigstens eine genaue Einreihung des Falles in der allgemeinen Gruppe zu ermöglichen. Das erste Element, welches zu diesem Zwecke zu untersuchen ist, bildet das Vorhandensein einer lymphämischen Formel. Bekannt sind die langen Diskussionen über die Bedeutung, welche dem Worte Leukämie zu geben ist: ob man unter dieser Krankheitsform nur jene Fälle verstehen darf, bei welchen, abgesehen von einer Abweichung in dem gegenseitigen Verhältnisse der verschiedenen Typen der „weißen Zellen“ zu einander, die Zahl der



weißen Zellen in toto vermehrt ist; oder ob man hiezu auch alle jene Fälle rechnen muß, in denen sich die Zahl der weißen Blutkörperchen zwar in normalen Grenzen befindet, aber eine Vermehrung der mononukleären Elemente zu Ungunsten der polynukleären vorhanden ist. Die Entscheidung ist in dem Sinne gefallen, daß das wesentliche Merkmal einer Leukämie die Veränderung des gegenseitigen numerischen Verhältnisses zwischen den verschiedenen Formen der Leukozyten ist. In der Tat ist der anatomische Befund der hämopoetischen Organe bei der Lymphadenia leucaemica und der Lymphadenia aleucaemica der gleiche, und es ist in vielen Fällen die Richtigkeit jener Theorie festgestellt worden, welche dahin geht, daß der wirkliche Unterschied zwischen den beiden Befunden in dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Gefäßläsionen an den lymphomatösen Stellen (und insbesondere in den hämopoetischen Organen) besteht, die es ermöglichen, daß große Massen von lymphoiden Elementen in den Kreislauf geworfen werden. Wenn aber auch der Befund einer relativen Mononukleose mit der Diagnose Leukämie vereinbar ist, so ist es noch immer nicht richtig, daß eine solche Blutformel die Diagnose selbst implicite enthält.

In diesen Fällen ist es die Untersuchung der Lymphdrüsen (um von dem zugänglichsten hämopoetischen Organe zu sprechen), welche mit Sicherheit zu einer Diagnose führt; im Falle eines positiven Befundes von lymphadenischer Struktur hat man das Recht, nicht nur von einem lymphämischen Zustande, sondern von einem wirklichen und echten leukämischen Prozesse zu sprechen. Wir wollen noch bemerken, daß man leicht im Verlaufe ein und desselben Falles manchmal sehr wesentliche Veränderungen der Blutformel beobachten kann; so kann man den allmählichen Übergang einer Lymphadenia aleucaemica in eine Lymphadenia leucaemica beobachten. Dies alles trägt dazu bei, der „Masse" der lymphoiden Elemente nur eine relative Bedeutung beizumessen, hingegen auf die wirkliche anatomische hämopoetische Basis der Leukämie zu achten.

Das zweite wesentliche Kriterium für die Diagnose der leukämischen Hautaffektionen ist der Typus der Hautläsionen selbst. Klinisch sind die verschiedensten Formen



bei Individuen beobachtet worden, welche Symptome von Leukämie aufwiesen: In vielen Fällen handelt es sich um Manifestationen vom Typus gut umschriebener, rundlicher oder plaqueförmiger Tumoren, welche sich histologisch als typische Lymphome, mit den gleichen Merkmalen wie die viszeralen erweisen; in anderen Fällen hingegen haben wir Formen von verschiedenartigem Typus, wie: figurierte, ekzematoide oder lichenoide Formen, desquamierende Erythrodermien, pastöse und diffuse Infiltrationen, papulo-vesikulöse, diffuse Formen, Elemente vom Typus Prurigo. Die mikroskopische Untersuchung vermag in einigen dieser Fälle eine wesentlich lymphomatöse Struktur nachzuweisen, wie bei den leukämischen Tumoren; in anderen Fällen besteht eine Mischung des leukämischen Prozesses mit anderen sekundären Prozessen; dann gibt es Fälle, bei welchen die Hautmanifestationen einen absolut banalen Charakter haben und gut von den leukämischen Formen unterschieden werden können. Da wir gezwungen sind, rein morphologische Unterscheidungsmerkmale zu verwerten. so müssen wir demnach die in bezug auf den allgemeinen leukämischen Prozeß spezifischen Hautmanifestationen von den nichtspezifischen Hautmanifestationen unterscheiden. Man kann Formen vom Typus des leukämischen Tumors sowohl bei Kranken beobachten, welche eine Blutformel hochgradiger leukämischer Lymphadenie aufweisen, als auch bei solchen, deren Blutformel einer aleukämischen Lymphadenie (relative Mononukleose, Leukämie geringen Grades) entspricht. Doch ist die erste Kombination häufiger als die zweite, aber in jedem Falle ist der Hautbefund der gleiche. Auch die klinisch abnormalen Formen sind in den Fällen von Lymphadenia leucaemica häufiger als in jenen von Lymphadenia relativa. Spezifische und nichtspezifische Formen können in beiden Fällen gefunden werden. Zahlreiche Beobachtungen betreffen endlich Fälle mit Hautmanifestationen von gemischtem Typus, die bei demselben Individuum verschiedenartig verteilt sind, gleichzeitig oder in verschiedenen Perioden, teils mit den Merkmalen der Spezifität, teils mit den Merkmalen nichtleukämischer Läsionen.

Wollte man die zusammengetragenen Beobachtungen klassifizieren, so könnte man sie — vom Gesichtspunkte der Hauterscheinungen aus — folgendermaßen einteilen:



1. Hautmanifestationen von neoplastischem Typus:

α) Auf dem Boden der Lymphadenia leucaemica (absoluta). Nekam-Justus, Kreibich, Hochsinger-Schiff, Wende, Fimmen, Nicolau I, Pinkus I, II, III, Bosellini, Riehl, Kaposi, Scholtz.

Ich führe als klassische Beispiele die beiden Fälle von Kreibich und Nicolau an.

Kreibich. Adenopathia superficialis et profunda. Spleno-hepatomegalia. Rote Blutk. 3.400.000; weiße Blutk. 120.000; 92% kleine mononukl. Es fehlen eosinophile und Mastzellen.

Tumoren im Gesichte, die sehr entwickelt und sehr diffus sind, hervorragen und über den tiefen Geweben verschieblich sind; Tumoren an den oberen Extremitäten.

Anfangs perivaskuläres Infiltrat in den tiefen Teilen des Derma, später diffuses, von der subpapillären Zone bis zur gesamten Epidermis reichend, kompakt, aus mononukleären Elementen bestehend, mit großem Kerne und sehr spärlichem Protoplasma. Es fehlen Mastzellen, eosinophile und Riesenzellen. Das Stroma besteht aus präexistierendem Mesenchym. Ein anscheinend normales Hautstückchen des Armes zeigt das Vorhandensein von mikroskopischen perivaskulären Knötchen (im Rete profundum des Derma), die aus mononukleären Elementen bestehen.

Nicolau I. Multiple indolente, bewegliche von einander unabhängige Adenitiden. Amygdalitis. Splenomegalia.

Rote Blutk. 3,850.000; weiße Blutk. 48 000--155.000 (24—3·5% polynukl. neutroph., 75·95% Lymphozyten, 0·5—1% eosin.), große mononukl. 1%.

Exulzerierte Knötchen im Gesichte, auf der behaarten Kopfhaut, an den Handrücken; höchstgradige Infiltration an den Ohren. Purpura an den unteren und oberen Extremitäten.

Die Läsionen haben ihren Sitz im Derma und Hypoderma; diffuse Infiltration in kompakter Masse, die nach oben von der subpapillären Linie scharf begrenzt ist und besteht aus: 1. Elementen mit vorwiegend lymphozytärem Charakter (in den Maschen eines feinen Retikulums); 2. Fibroblasten; 3. Mastzellen; 4. pigmentierten Zellen (Eisenreaktion). Karyokinesen fehlen; Formen von direkter Teilung? Ohne daß besondere Gefäßläsionen vorhanden wären, bemerkt man ein lymphozytäres Infiltrat, das durch die Gefäßwände hindurch den lymphozytären Inhalt des Gefäßes mit der Infiltratmasse des Derma verbindet.

Man beobachtet Formen von Hornperlen infolge von Zerstörung der Haarfollikeln, mit einem Kranze von phagozytären Riesenzellen.

β) Auf dem Boden der Lymphadenia aleucaemica (relativa). Es existieren nur zwei Fälle.

Arndt V. Adenopathia. Splenomegalia.

R. Blutk. 4,800.000; w. Blutk. 7000 (pol. n. 47%; kl. Lymph. 34%; gr. Lymph. 14%; f. p. 3%; pol. eos. 2%; Mastzellen 0·8%).



Neoplasmen und figurierte Plaques. Mäßiger Pruritus. Infiltrierende dermische Knoten, die von der Epidermis durch die unversehrte papilläre Zone getrennt sind.

Subkutis unversehrt. Es überwiegen Lymphozyten, dann Lymphoblasten, Plasmazellen. Keine regressiven Erscheinungen.

Pfeiffer. Adenopathia, Splenomegalia, Hepatomegalia. Anämia. Weiße Blutk. 6500 (60% mononukl.).

Diffuses Infiltrat und Neoplasmen im Gesichte und an den Brustwarzen.

2. Hautmanifestationen von verschiedenartigem, nichtneoplastischem Typus:

α) Auf dem Boden der Lymphadenia leucaemia (absoluta). Linser II, Hallopeau-Lafitte, Hazen I, Shattuck.

Die beiden letzten müssen, soweit ich aus dem Befunde schließen kann, als nichtspezifische Hautmanifestationen angesehen werden, die beiden ersten sind zweifellos kutane leukämische Formen.

Linser II. Adenopathia. Splenohepatomegalia.

Rote Blutk. 5,000.000 - 3,700.000; weiße Blutk. 12—47.000 (40—94% Lymphoz.).

Pathologisch-anatomischer Befund von Leukämie.

Desquamative, erythemato-vesikulöse Eruption; dann Ödem und diffuse Infiltration, die mehrmals resorbiert wurde und dann wieder auftrat (Beziehung zu allgemeinen akuten, infektiösen Formen).

Kompakte, bis in die Subkutis reichende Häufchen von kleinen lymphoiden Elementen; nicht überall scharfe Begrenzung nach oben, stellenweise Invasion in die Epidermis.

Hallopeau-Lafitte. Adenopathia. Splenomegalia.

Rote Blutk. 4,900.000; weiße Blutk. 250.000; 90% Lymphoz.; 8% polynukl. neutroph.; 2% los.

Diffuse Verdickung der Gesichtshaut; dichtes Infiltrat von Lymphozyten im Korium; Vorhandensein von Lymphomen auch dort, wo die Kutis normal scheint. Lichenoides Ekzem an den Ellbogen und am Stamme. Intensiver Pruritus am Stamme und am Kopfe.

β) Auf dem Boden der Lymphadenia aleucaemica (relativa). Die Fälle Nicolau II und Elsemberg zeigen spezifische Hautmanifestationen, der Fall Wassermann nichtspezifische, der Fall Audry zum Teil spezifische, zum Teil gewöhnliche.

Elsemberg. Polyadenitis.

Der Befund der Lymphdrüsen ist charakteristisch für Leukämie.

Allgemeine Erythrodermie mit pityriasisartiger Desquamation; leichter Pruritus, Hyperkeratosis, perivaskuläre Infiltration des Stratum papillare und subpapillare, Gefäßdilatation. Veränderungen der Schweißdrüsen wie im Falle Nicolau II.

Nicolau II. Splenomegalia.



Polyadenitis; der Befund der Drüsen charakteristisch für lymphatische Leukämie. Relative Vermehrung der Lymphozyten im Blute. Keine Eosinophilie.

Anfangs begrenzte, pruriginöse rote Plaques, dann über den ganzen Körper ausgebreiteter Prozeß von intensiver Erythrodermia desquamativa. Der Papillarkörper ist Sitz einer diffusen, hauptsächlich perivaskulären Infiltration von lymphozytären Elementen; große Menge von Hautchromatophoren, die reich sind an Körnchen von Hämosiderin-Melanin (?). Im Derma viele perivaskuläre (in der Umgebung der Schweißdrüsen) Herde von Lymphozyten und Mastzellen.

Degenerative und desquamative Veränderungen der Schweißdrüsenzellen. Die elastischen Fasern verlagert und degeneriert (Elazin).

Wassermann. Adenopathia. Anaemia gravis.

Die weißen Blutkörperchen sind an Zahl nicht absolut vermehrt; relative lymphozytäre Leukämie. Tuberkulöse Veränderungen nicht vorhanden.

Diffuse trockene, desquamierende Dermatose mit Tendenz zur Atrophie. Aktive Desquamation der Epidermis, sklerosierende Atrophie des Derma. Echte Lymphome nicht vorhanden.

Audry. Polyadenitis. Mikroskopischer Befund der Drüsen charakteristisch für Lympholeukämie.

Rote Blutk. 3,800.000—1,270.000; weiße Blutk. 12.400—5600 (Lymphoz. 60—80%, große mononukl. 19%—0%, pol. neutr. 16—18%, pol. eos. 1—4%).

Zuerst figurierte, seborrhoisch-ekzematöse Eruption à poussées repetées; später papulo-vesikulös-hämorrhagische Formen an den Extremitäten, welche sich im Verlaufe von etwa 8 Tagen entwickeln. In den ekzematoiden Formen der gewöhnliche Befund des seborrhoischen Ekzems; kein lymphoides Infiltrat.

3. Gemischte Form mit Manifestationen von neoplastischem und anderem Typus:

α) Auf dem Boden der Lymphadenia leucaemica (absoluta).

Hazen II. Adenopathia.

Weiße Blutk. 177.000; 70% mononukleäre (kl. Lymphozyten?).

Vesikulöse Effloreszenzen am ganzen Körper; im Gesichte Papeln mit Bläschenbildung und Tumoren (lymphozytäres Infiltrat des Derma).

Linser I. Adenopathia. Spleno-hepatomegalia.

4,000.000; 20.000; 45—67% Lymphoz.; pol. neutr. 49%; pol. eos. 2—5%.

Pruriginöse Effloreszenzen, dann Tumoren und diffuse Plaques im Gesichte, am Halse, an den Gliedern und am Thorax, die mehrmals resorbiert wurden und dann (im Zusammenhang mit akuten Erkrankungen) wieder auftraten. Kompaktes Infiltrat von kleinen runden Zellen.



β) Auf dem Boden der Lymphadenia aleucaemica (relativa).

Wechselmann. Adenopathie, teils leukämischen Charakters, teils suppuriert (Staphylokokken). Gemisch von leukämischen und gewöhnlichen (Polynukleäre) akuten Infiltrationsprozessen in den Drüsen; keine Spur von Tuberkulose.

Weiße Blutk. 5000—7000; pol. neutr. 55—60%; mononukl. 35—27%.

Rötung, Desquamation, infiltrative Schwellung der ganzen Hautoberfläche; Hyperkeratosis palmo-plantaris. Intensiver Pruritus. Knoten und erhabene Plaques an den Gliedern. Infiltrat des mittleren und oberen Teiles des Derma, wobei stets ein subepidermischer Streifen verschont bleibt; Lymphozyten, epithelioide Elemente, Fibroblasten; auch Polynukleäre in den Hautzonen, welche von banalen, sekundären Entzündungsprozessen ergriffen sind.

Da ich Gelegenheit hatte, durch einige Zeit zwei Fälle dieser Art zu verfolgen und sie dann sowohl in Bezug auf die Hautmanifestationen, als auch in Bezug auf das Verhalten der inneren Organe im Detail zu studieren, so glaube ich, daß es von Interesse ist, wenn ich in extenso über meine klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen berichte.

Fall I. L. G., 26 J. alt, ledig, Bauer aus Santa Maria della Versa.

Über die entferntere Anamnese ist nichts zu erfahren. Der Vater an einer akuten Krankheit gestorben. Mutter lebt und scheint noch gesund zu sein. Eine Schwester ebenfalls gesund. Der Patient hat keinerlei schwere Kinderkrankheit durchgemacht, keine venerische Erkrankung, raucht nicht und trinkt nicht. Wiederholte Anfälle von akutem Gelenksrheumatismus (mit 23 und 25 Jahren).

Die gegenwärtige Krankheit scheint höchstens seit einigen Monaten zu bestehen: Es wurde gleichzeitig die Schwellung der Zervikal- und Inguinaldrüsen und ein intensives Gefühl allgemeiner Depression bemerkt, Müdigkeit, Übellaunigkeit, vage Schmerzen in den Gliedern; es entstand großer Kräfteverfall, der immer mehr zunahm. Appetit, gastro-intestinale Funktionen ziemlich gut. Kein Fieber, keine Hals- noch Kopfschmerzen. Vergeblicher Versuch einer lokalen Behandlung der Drüsenschwellungen mittels Quecksilbersalbe. Rapide Abmagerung und Blässe. In den letzten Tagen Vergrößerung der Tonsillen, Nasenbluten, Petechien am Körper, Diarrhoe (fötide, blaßwässerige, nicht hämorrhagische Flüssigkeit). Leichtes Fieber, Erbrechen.

Milz. Sehr vergrößert (8. Rippe), in der Medianlinie 2 Querfinger unterhalb des Nabels, nicht hart.

Tonsillen. Sehr voluminös, hämorrhagisch.

Leber. Leber sehr vergrößert (in der Medianlinie am Nabel), mittelmäßig hart, glatt, nicht schmerzhaft.

Knochenschmerzhaftigkeit. Lebhaft am Sternum.



Adenitiden. Polyadenitis submaxillaris, supraclavicularis, axillaris, inguinalis, epitrochlearis (hart, sehr beweglich, frei, nicht schmerzhaft).

Petechien. Meistens punktförmig, hirsekorngroß, rot oder rötlich, mit scharfen Grenzen, ohne besonderen Hof (am Stamme, Abdomen, Hüften).

Harn. Albumen 2‰; kein Zucker; keine B. J.-Körper.

Sensorium stark benommen, Zeichen schwerer Anämie, das Blut gerinnt sehr langsam. Die Drüsen, welche vorher an Größe zuzunehmen begonnen hatten, werden in der letzten Zeit vor dem Tode kleiner. Tod im Marasmus.

Blutbefund:

Hämoglobin	25
Rote Blutkörperchen	1,500.000
Weiße Blutkörperchen	300.000
Kleine Mononukleäre (lymphozytoide)	63%
Mittlere und große Mononukleäre	17%
a) Bautische Formen	$4^1/_2$%
b) Bautische Riesenformen	$2^1/_2$%
Mononukleäre mit kleinem Kerne und reichlichem Protoplasma	$4^1/_2$%
Polynukleäre neutrophile	8%
„ eosinophile	0·5%

Autopsie. Allgemeine Zeichen einer schweren Anämie (in sämtlichen Organen); Zeichen von Kachexie (Gelatinisierung des Fettgewebes).

Schwellung sämtlicher Lymphdrüsen des Organismus. Sie sind nirgends sehr voluminös, immer gut abgegrenzt, ohne Adhärenz, verschieden gefärbt, lebhaft bis flammend rot und zyanotisch, nicht sehr hart.

Enorme Schwellung der Milz (1·8 *kg*); die Form zwar erhalten, aber die Einbuchtungen fast gänzlich verschwunden; Konsistenz weich, adhärente Kapsel, reichliche, weinrote, weiche, fast zerfallende Pulpa, kein deutlicher Follikel.

Sehr beträchtliche Schwellung der Leber (2·5 *kg*); Oberfläche glatt, Konsistenz eher weich, diffuse fettige Degeneration, reichliche sehr dunkle und dickflüssige Galle.

Herz hypertrophisch; relative Insuffizienz der Trikuspidalis infolge Erweiterung der rechten Kammer; die übrigen Klappen suffizient; Myokard blaß, fettig degeneriert.

Kein Zeichen von Arteriosklerose.

Petechienartige Blutungen: subepikardial, subkapsulär in der Milz, in der Niere (in dieser besonders deutlich und zahlreich), submukös im Magen (sehr zahlreich und sehr klein).

Lymphome: In der Lunge (kleine, sehr spärlich); in der Niere (sehr zahlreich); im Darm (allgemeine Hypertrophie der isolierten und agminierten Lymphapparate); in den Tonsillen, in den Testikeln.

Lungen: Ödem und Hypostase.

Nieren: Diffuse fettige Degeneration.



Tuberkulose der Bronchiallymphdrüsen, teils aktiv, teils obsolet.

Knochenmark des Femur weist große, lebhaft rote (sanguinolente) Flecke inmitten von gelblich-rosaroten Zonen auf; sehr weich.

Histologische Untersuchung. Supraklavikuläre Lymphdrüsen. Die normale Struktur der Lymphdrüse ist total verwischt, und an ihre Stelle ist eine fast gleichmäßige Verteilung von verschiedenen Elementen getreten, zwischen denen hier und dort ein Überrest der Bindegewebstrabekeln und des feinen Grundnetzes zu sehen ist. Die zahlreichsten Elemente sind die Lymphozyten der bekannten Typen; der kleine Lymphozyt mit kompaktem Kern, umgeben von einem sehr schmalen Protoplasmasaume und der Lymphozyt von jugendlichem Typus, mit einem Kerne aus verschieden angeordneten Chromatinkörnern. In diesen letzteren Zellformen beobachtet man sehr spärliche Karyokinesen. Abgesehen von diesen zwei prädominierenden Typen beobachtet man zahlreiche andere Zellen von verschiedenem Charakter: *a*) Voluminöse Mononukleäre, rund und oval, mit breitem, homogenem Protoplasmasaum und großem, meistens exzentrisch gelegenem Kerne, dessen Chromatin in sehr mannigfaltiger Art angeordnet ist: in diffusen Körnchen, in großen peripheren Schollen, die durch ein schlaffes Retikulum miteinander verbunden sind, nach Art eines Kernes in Teilung; *b*) epithelioide Zellen, besonders in der Nachbarschaft der Gefäße und der Bindegewebsbalken, voluminös, mit großem, höckerigem, nierenförmigem, an Chromatin sehr reichem Kerne; *c*) typische Plasmazellen in spärlicher Anzahl; *d*) mononukleäre Riesenformen mit blassem, vakuolisiertem Protoplasma; *e*) eine mäßige Anzahl von polynukleären Eosinophilen, sehr zerstreut, zahlreicher in der Nähe der Gefäßwände; *f*) eine beträchtliche Anzahl von Elementen, die von den die Bindegewebstrabekeln und das primitive Retikulum bekleidenden Endothelien abstammen, in der Form von unregelmäßig rundlichen und ovalen Zellen, mit spongioidem Protoplasma, dichtem, abgeplattetem, manchmal sternförmigem Kerne. Dieser Befund von endothelioiden Zellen ist charakteristisch für die Lymphdrüsen mit anderem Sitz, insbesondere für die retrosternalen und zervikalen.

Hier sind die isolierten Bindegewebsfasern in Bandform zahlreicher; die fundamentale Trabekelstruktur ist hier deutlicher als in den supraklavikulären Lymphdrüsen; gerade an den Fasern des lymphatischen Retikulums sieht man die flachen, auskleidenden endothelialen Zellen, von denen die eben besprochenen Elemente abstammen. Man kann in der Tat alle Übergangsstadien von den die retikulären Fasern bekleidenden Elementen, die platt, länglich, den Endothelien der Gefäße und der serösen Häute ähnlich sind, in den besprochenen freien Elementen sehen, die entweder zerstreut, oder zu Häufchen und Streifen gruppiert sind, oder inmitten der Lymphozyten und der Mononukleären sich befinden. Man trifft diese Elemente häufig an den Kreuzungsstellen der Fasern des Retikulum, in welchem Falle sie ein längliches Aussehen annehmen, vorwiegend in Form von Beeren einer großen Traube angeordnet sind an den Fasern der Bindegewebsbündel und des Retikulum.



Das große Volumen, die im allgemeinen rundliche oder besser blasige Form, die schlechtbegrenzten Umrisse, die Struktur des Protoplasma, das sehr blaß und dicht mit Vakuolen durchsetzt ist, so daß es ein fein netzförmiges oder spongioides Aussehen hat, der manchmal zusammengezogene, manchmal sternförmige Kern sind ebensoviele Merkmale, welche diese Zellen zu ganz spezifischen, absolut charakteristischen Elementen stempeln.

Milz. Die Struktur ist durchaus leukämisch: Einförmigkeit des Aussehens, fast homogene Verteilung der Elemente von lymphozytärer Natur. Bemerkenswert ist die große Zahl von großen Mononukleären; einige rund mit großem, hellem Kerne, der von einem breiten Protoplasmasaume umgeben ist, andere mit sehr kleinem, retrahiertem, kompaktem, in einer ovalen protoplasmatischen Masse exzentrisch gelegenen Kerne. Bindegewebstrabekeln sehr unregelmäßig, durch reichliche, diffuse Hämorrhagien verschoben. Auch hier finden sich einige endothelioide Elemente von oben beschriebenem Typus, jedoch in spärlicher Anzahl.

Knochenmark (Femur). Man sieht hier verschiedene Anordnungen, je nach der Verschiedenheit der untersuchten Zone. An einigen Stellen ist die alveoläre Struktur deutlich erhalten und es besteht eine unregelmäßige Verdickung der Zelltrabekel des Gewebes, in deren Buchten am auffälligsten eine relative Vermehrung der mononukleären, nicht granulierten Elemente von lymphoidem Typus gegenüber den Elementen von myeloidem Typus ist, während die Zahl der Polynukleären sehr spärlich ist; an anderen Stellen hingegen ist die alveoläre Struktur mehr oder weniger vollständig verschwunden, sei es infolge des Vorhandenseins von ausgedehnten Blutseen, in deren Buchten Streifen oder unregelmäßige Haufen von vorwiegend lymphoiden Elementen hervortreten, sei es infolge der Anwesenheit von Zellanhäufungen, die auch makroskopisch als dunkle Punkte oder Knoten sichtbar sind, mit scharfen Grenzen und aus einer sehr großen Anzahl verschiedener Zelltypen zusammengesetzt, die dicht beieinander liegen. Diese Elemente sind im wesentlichen: 1. die beiden bekannten Typen der Lymphozyten bilden die Überzahl, mit Überwiegen der reifen Form und ohne eine Spur von Karyokinese unter den Jugendformen; 2. spärliche mononukleäre, granulierte, meistens neutrophile Myelozyten; große, nichtgranulierte Mononukleäre mit großem, blassem Protoplasmaring, mit blasigem, höckerigem oder riesenhaftem Kerne, der an Chromatin reich ist; zerstreute oder zu kleinen Gruppen vereinigte Formen; 4. zahlreiche Zellen vom Charakter der epithelioiden, polygonal, mit grobgekörntem Protoplasma, rundlichem, exzentrisch gelegenem Kern mit vielen peripher gelegenen Chromatinkörnern; 5. Elemente von myeloblastischem Typus, spärlich, den dünnen, mesenchymalen Trabekeln des Stützgewebes anhaftend; 6. typische plasmatische Zellen, voluminös, mit einem oder mehreren Kernen; 7. eine ziemliche Anzahl jener geschwollenen, blasigen, spongioiden Zellen endothelialen Ursprungs, die schon oben bei Besprechung der Lymphdrüsen beschrieben wurden,

zahlreicher in der Nachbarschaft oder in den Ausbuchtungen der Blutseen und der Gefäße.

Leber. Zellveränderungen im Sinne diffuser trüber Schwellung.

Beträchtliche Anzahl kleiner leukämischer Herde mit ziemlich scharfen Grenzen und ausgesprochen perivaskulärem Sitze. Besondere Läsionen der Gefäße mit Durchtritt lymphoider Elemente durch deren Wände sind nicht zu sehen. In den leukämischen Herden findet man außer den beiden gewöhnlichen Typen von Lymphozyten eine beträchtliche Anzahl großer Mononukleärer des Blutes.

Magen. Die Magenwand bildet in ihrer ganzen Dicke einen wahren lymphoiden Schwamm: Die sie zusammensetzenden Elemente sind zwar in ihrer Gesamtheit gut erhalten, aber überall besteht eine sehr dichte und diffuse Invasion von lymphoiden Zellen, mit beträchtlichem Vorwiegen des Typus des reifen Lymphozyten. An einigen Punkten besteht eine allmähliche, fast vollständige sozusagen „friedliche" Substitution des Drüsen- und submukösen Gewebes durch lymphoides Gewebe in welchem ein feines Bindegewebsnetz gut zu sehen ist, das in die übriggebliebenen Bindegewebsbündel des ursprünglichen Stützgewebes übergeht. An keinem Punkte durchbrechen die lymphoiden Elemente die epitheliale Schranke, welche die innere Wand des Magens begrenzt. Hie und da sieht man kleine Hämorrhagien und das ausgetretene Blut ist natürlich sehr reich an lymphoiden Zellen.

Epikard. Die makroskopisch sichtbaren lymphoiden und hämorrhagischen Herdchen bestehen aus leukämischen Häufchen mit dem charakteristischen perivaskulären Sitze und aus Blutaustritten mit diffusem Eindringen von r. Blutkörperchen und lymphoiden Zellen in das Stützgewebe. Zwischen den infiltrierenden Zellen ist eine beträchtliche Zahl von eosinophilen Polynukleären bemerkenswert.

Testikel. Die kanalikulären Veränderungen bestehen in einem Stillstande des spermatogenetischen Prozesses. Es besteht vollständiger Mangel reifer Spermatozoen; die Karyokinesen sind sehr spärlich und die verschiedenen Reifungsstadien der Samenzellen sind entlang den Wänden der Kanälchen unregelmäßig verteilt und in ihrer normalen Entwicklung gestört. In das Innere der Kanälchen selbst ist absolut keine lymphoide Invasion gedrungen. Die Veränderungen der interkanalikulären Zwischenräume bestehen in lymphoiden Anhäufungen mit unscharfen Grenzen, stellenweise mehr in Form einer diffusen Infiltration, stellenweise in Form von typischen Lymphomen. Es überwiegen die lymphozytären Zellen des reifen Typus, zahlreich sind auch die großen Mononukleären des Blutes, bemerkenswert die Anwesenheit von zahlreichen eosinophilen Polynukleären.

Endlich beobachtet man auch eine außerordentliche Menge von Zellen der interstitiellen Drüse des Testikels mit den Merkmalen von Elementen, die in voller funktioneller Aktivität sind.

Niere. Wir unterscheiden die Zonen, welche von Lymphomen, und jene, welche von Blutextravasaten besetzt sind.



a) In den ersteren ist das Nierengewebe zu einem wahren lymphoiden Schwamme geworden, ist von lymphoiden Zellen tief „imbibiert", welche überall verstreut, hie und da zu kleinen Häufchen vereinigt den Grund des neuen Gewebes bilden. Die Nierenkanälchen sind an einigen Stellen durch die Infiltration der lymphoiden Zellen verlagert; in vielen sind die renalen Elemente isoliert in lymphoides Gewebe eingebettet oder zu kleinen Inseln gruppiert, in dem sie teilweise die ursprüngliche Anordnung bewahren. Manchmal entstehen durch die teilweise Verschmelzung der auf diese Weise isolierten Nierenzellen Elemente vom Typus, der polynukleären Riesenzelle (Pseudoriesenzellen). Die lymphoiden Anhäufungen bestehen, abgesehen von einer sehr großen Zahl von Lymphozyten, zu einem guten Teile aus großen Mononukleären von epithelioidem Typus und aus einer gewissen Anzahl großer Riesenelemente mit höckerigem, knospendem Kerne in Hufeisenform (myeloblastenähnliche).

b) In den hämorrhagischen Zonen hat der Blutaustritt im Zentrum das Nierengewebe fast vollständig zerstört, und in der Peripherie dessen Struktur hochgradig verändert. Abgesehen von einer sehr großen Zahl von roten Blutkörperchen beobachtet man sehr zahlreiche Häufchen und Streifen von lymphoiden Zellen. Ferner sieht man: 1. Viele große Mononukleäre mit teilweise größerem Volumen als die normalen des Blutes; 2. eine mannigfaltige Sammlung von epithelioiden Zellen verschiedener Form und Größe; im allgemeinen jedoch sind sie groß, blaß und lassen sich leicht von den Elementen renalen Ursprunges (Kanälchenepithelien) unterscheiden; 3. polynukleäre Eosinophile in mäßiger Zahl; 4. sehr zahlreiche Riesenzellen von sehr großem Umfange und sehr mannigfaltiger Form und Typus (höckerig, knospenartig, nierenförmig). Sie schließen in ihrem Protoplasma zahlreiche aufgenommene Elemente ein, wie Blutpigment, rote Blutkörperchen, Lymphozyten und granulierte Zellfragmente (myeloblastenähnliche?). Eine aufmerksame Prüfung zeigt, daß diese Hämorrhagien im wesentlichen interkanalikulär sind und daß im allgemeinen die Kanälchen von den Extravasaten auseinandergedrängt werden; erst später kann eine Invasion in die Kanälchen mit Dissoziation und Destruktion der Kanälchenelemente erfolgen.

Haut (Hüfte). Die Epidermis ist normal, die Papillen stark abgeplattet, so daß die dermo-epidermische Grenze durch eine kaum gewellte Linie bezeichnet wird.

Die hochgradigsten Veränderungen bemerkt man in den oberen Teilen des Derma, doch findet man in dessen ganzem Bereiche Läsionen von gleichem Typus. An Serienschnitten kann man sich davon überzeugen, daß ein größerer zentraler hämorrhagischer Herd im oberen Derma und verschiedene kleinere in dessen Umgebung, entsprechend den Hauptverzweigungen der zuerst ergriffenen kleinen Arterie, vorhanden sind.

Bei dem sehr hohen Prozentgehalte des Blutes an Lymphozyten besteht die Masse der aus den Gefäßen ausgetretenen Elemente zu einem so überwiegenden Teile aus Lymphozyten, daß man eher einen lympho-



matösen Herd, als einen Bluterguß vor sich zu haben meint. Dieser Anschein wird noch durch die fast vollständige Auflösung der r. Blutkörperchen verstärkt, die kaum hie und da als schmale, von saueren Farben blaßgefärbte Streifen auftreten.

Die Unterscheidung zwischen einem hämorrhagischen und einem lymphomatösen Herde macht man insbesondere auf Grund folgender Daten: I. die sichtbare gewaltsame Verdrängung der umgebenden Gewebe durch die aus den Gefäßen ausgetretenen Massen; II. die sehr enge Berührung der Zellelemente, die so auseinandergedrängt sind, daß sie ihre rundliche Form verlieren und verschiedenartige polygonale und sternartige Formen annehmen, entsprechend dem Druck, den sie aufeinander ausüben; III. das Fehlen jeglichen Grundnetzes im Inneren dieser Herde (das Wort Netz im weiteren Sinne von Stützgewebe genommen); IV. die regressiven Veränderungen der ausgetretenen Elemente, die als von ihrem vitalen Zentrum losgelöste Zellen erscheinen, die bestimmt sind, alle Phasen progressiver Destruktion und schließlicher Resorption durchzumachen; V. die Verteilung der Herde selbst im Derma: In seinem oberen Teile, entsprechend dem Rete subpapillare, sieht man die Hauptherde in Form von unregelmäßig rundlichen oder sternartigen Massen mit strich- oder besser lamellenförmigen Fortsätzen aus Zellen, die sich den Weg zwischen den Bindegewebsbündeln, insbesondere entlang der Gefäßwände bahnen. Diese dünnen Schichten von Elementen sind entsprechend der Linea subpapillaris in horizontaler Richtung angeordnet, während sie, sich nach abwärts ins Derma fortsetzend, eine vertikale und schräge Richtung annehmen. Kleinere Anhäufungen — immer in der Form von kleinen Streifen oder Gruppen, die sich den Weg durch die Bindegewebsinterstizien bahnen — trifft man auch diffus in der Umgebung der Talgdrüsen, der Haarfollikel und der glatten Muskeln; deutlichere Anhäufungen trifft man in der Umgebung der Schweißdrüsenkanälchen und zwischen diesen selbst, immer mit den charakteristischen Merkmalen der Blutextravasate.

Die Zellen der Schweißdrüsenkanälchen zeigen beträchtliche degenerative Veränderungen: Trübung, Vakuolenbildung, Verschmelzung benachbarter Elemente, Exfoliation ins Drüsenlumen, homogene Kernfärbung; im Inneren der Schweißdrüsenzellen selbst keine besondere Körnchenbildung. Wie gesagt, die Zahl der r. Blutkörperchen ist in solchen Anhäufungen gering; die Mehrzahl der Elemente besteht aus kleinen, vollständig entwickelten Lymphozyten, sehr spärlich sind polynukleäre Elemente, unter diesen eosinophile vorhanden.

Fall II. Rosa D., 58 Jahre alt, verheiratet, Schneiderin aus Belgioioso.

Vater an Lungenentzündung, Mutter an einer chronischen Leberkrankheit gestorben. Ein Bruder und eine Schwester starben an Lungentuberkulose. Gute Lebensverhältnisse, wohnt in einer wenig von Malaria heimgesuchten Gegend.

Erste Entwicklung normal, keine exanthematische Kinderkrankheit.



Mit 13 Jahren menstruiert, Menses immer regelmäßig gewesen, Menopause mit 47 Jahren.

Litt seit Kindheit an gastrointestinalen Störungen, schon in früher Jugend bemerkte sie eine beträchtliche Schwellung der Schilddrüse. Mit 20 Jahren überstand sie eine trockene Pleuritis. Mit 37 Jahren geheiratet, nie schwanger gewesen. Die gastrointestinalen Störungen hielten indessen mit Zwischenpausen an, bestanden in Appetitlosigkeit, Übelkeit und periodisch abwechselnd in Obstipation und mäßiger Diarrhoe. Im Jahre 1905 litt sie durch mehrere Monate an Malaria. Im Mai 1906 erfuhren die gastrointestinalen Störungen eine beträchtliche Verschlimmerung und waren von fieberhaften Erscheinungen begleitet, während gleichzeitig eine Art von heftig juckendem Ekzem auftrat, daß auf der Haut der Beine lokalisiert war.

Im Sommer 1906 trat ein Stillstand der gastrointestinalen Störungen ein und gleichzeitig bildeten sich die Hauterscheinungen zurück. Es begannen in dieser Periode Lymphdrüsenschwellungen in der Zervikalgegend aufzutreten, denen ähnliche in den Achseln und Hüftbeugen folgten. Die Drüsen waren hart, beweglich, mit der Haut und den umgebenden Geweben nicht zusammenhängend, schmerzlos. Sie erreichten rapid eine beträchtliche Größe, während sie ihre Härte beibehielten, dann bildeten sie sich spontan allmählich zurück, ohne jedoch zu ihrem normalen Volumen zurückzukehren. Die Kranke klagte während dieser Zeit über große allgemeine Entkräftung, Müdigkeit, vollkommene Appetitlosigkeit, starke Obstipation. Im Winter 1907 machte sie eine akute Form von Tonsillarentzündung durch, die von Fiebererscheinungen und mäßiger Allgemeinreaktion begleitet war.

Im April 1907 trat ohne sichtbare Ursache eine neue ekzematöse Eruption von vesikulärem Typus auf, heftig juckend und diesmal sich fast über den ganzen Körper erstreckend. Gleichzeitig wiederholten sich die Lymphdrüsenerscheinungen in den obengenannten Gruppen, diesmal sogar intensiver und ausgedehnter. Die gewohnten gastrointestinalen Störungen hielten an und waren von neuen Erscheinungen begleitet und zwar von einer beträchtlichen, diffusen Schmerzhaftigkeit des Abdomens, die spontan auftrat, auf Druck heftiger wurde; auch traten sanguinolente Entleerungen auf (Mitte April). Während die ekzematoiden Manifestationen am Stamme und an den Gliedern sich rückzubilden begannen, hielt der allgemeine Pruritus fast am ganzen Körper an, und es traten neue Hautläsionen an den oberen Extremitäten, am Halse und im Gesichte auf, die noch jetzt bestehen.

8. Mai. Die Hautmanifestationen bestehen in wenig erhabenen Hautknoten oder in kleinen Plaques von dunkelroter oder deutlich blauschwarzer Farbe, pastöser oder fibroider Konsistenz. Aus einigen papulösen Effloreszenzen entwickelt sich eine bullöse Form von verschiedenem, nie sehr großem Volum, blauroter Farbe, anfangs eindrückbar und weich, später gespannt und hart. Die Effloreszenzen resorbieren sich spontan,



werden flach und lassen eine mehr oder minder dunkle Pigmentierung und leichte Abschuppung zurück.

Diese Formen scheinen eine Entwicklung durchzumachen, welche im ganzen etwa 8 Tage dauert.

Der Allgemeinzustand sehr herabgekommen; es besteht intensiver Pruritus im Bereiche des ganzen Körpers, aber am intensivsten an den Beugeseiten der Extremitäten, an der Taille und am Halse. Dieser Pruritus ist nicht kontinuierlich, exazerbiert bei Nacht.

Gefühl allgemeiner Mattigkeit, abendliche Temperatursteigerungen (37·5—38·2), Schmerzhaftigkeit des Abdomens, mäßige Diarrhoe. Beträchtliche Schwellung der Tonsillen.

Blutbefund:

Hämoglobin		73
Rote Blutkörperchen		3.800.000
Weiße „		150.000
Mononukleäre 65—70%	kleine	40—50%
	mittlere und große	10—20%
	Übergangsformen	5%
Polynukleäre 25—30%	neutrophile	
	eosinophile	10—15%
Mastzellen		0

Unter den Polynukleären viele Degenerationsformen, die im Zerfalle begriffen sind. Keine kernhaltigen roten Blutkörperchen.

In den Hautblasen:

Mononukleäre	5%
Polynukleäre neutrophile	60%
„ eosinophile	35%

Harn. Indikan spärlich, kein Albumen, kein Zucker.

9. Mai. Allgemeinzustand verschlechtert. Husten mit vorwiegend katarrhalischem Auswurf. Die Auskultation ergibt eine diffuse Bronchitis. Beträchtlicher Meteorismus, deutlich peritoneales Aussehen, intensive Diarrhoe. Temperatursteigerung auf 39°, die während der ganzen Nacht vom 9. auf den 10. anhält.

Der intensive Pruritus hält an.

Die lymphozytäre Formel verändert im Sinne einer Erhöhung der absoluten Zahl der weißen Blutkörperchen (200.000) und einer relativen Vermehrung der neutrophilen Polynukleären (30%) zu Ungunsten der Mononukleären (50%), unter denen wieder eine leichte Vermehrung der großen Mononukleären besteht (25%).

10.—11. Mai. Ohne irgendwelche Therapie erfahren einerseits die Hauterscheinungen, andererseits die Drüsenschwellungen eine beträchtliche Rückbildung. Diese Rückbildung ist rapid und von einer Verminderung des Pruritus begleitet.

Der Allgemeinzustand wird immer schlechter. Ausgesprochene peritonitische Symptome, unstillbare Diarrhoe. Fieber bis 39·5.

Blutbefund:



Rote Blutkörperchen		3,500.000
Weiße „		250.000
Mononukleäre	kleine und mittlere	40%
	große	20%
Polynukleäre	neutrophile	35%
	eosinophile	5%

Im Harne Spuren von Eiweiß.

12. Mai. Rapidester Verfall, Tod im Kollaps.

Von den Hauteffloreszenzen bleiben kaum Spuren in Form von kaum erhabenen kleinen Plaques von zyanotischer Farbe und in Form von Pigmentflecken.

Autopsie. Einige Osteophyten an der Innenfläche des Frontale und Parietale. Ödem der Meningen, Hyperämie der weißen Substanz. Die Tonsillen sehr vergrößert, weich.

Atherom der Aorta. Die Herzklappen suffizient. Linke Lunge: Sklerosierung der Spitze, Hypostase, geschwollene peribronchiale Drüsen; chronische Bronchitis, alte Adhäsionen der linken Pleura. Rechte Lunge: Hypostase, diffuse Bronchopneumonie, alte Adhäsionen der Pleura. Die Gedärme beträchtlich meteoristisch, purulent-hämorrhagisches Exsudat in der Peritonealhöhle; verschiedene Darmschlingen von fibrinösem Exsudat bedeckt und miteinander verklebt.

Die retroperitonealen und mesenterialen Lymphdrüsen geschwollen.

Intussuszeption des Kolon (35 *cm* von der Ileozökalklappe) in einer Länge von 10 *cm*. Die inneren Darmwände sind stark geschwollen, ödematös, hämorrhagisch; beginnende Gangrän entsprechend der ringförmigen Zone der stärksten Kompression. Es fehlt eine echte Stenose. Am Scheitel der Intussuszeption ist der Darm sehr dileatiert und hyperämisch. Beiderseitige chronische Nephritis mit akuter Exazerbation.

Granulierte Leber.

Milz (260 *g* schwer) mit sehr deutlichen Bindegewebsbalken, Pulpa weich, Follikel undeutlich.

Histologische Untersuchung. Lymphdrüsen. Die normale Struktur ist vollständig verschwunden, um einer neuen Struktur Platz zu machen, die dem klassischen Bilde der Lymphadenia leucaemica entspricht. Es besteht eine homogene, gleichförmige Verteilung von Elementen, die vorwiegend den beiden bekannten Typen der lymphoiden Zellen angehören d. i. der kleine Lymphozyt mit intensiv und gleichmäßig gefärbtem Kerne, der von einem kaum wahrnehmbaren protoplasmatischen Saume umgeben ist, und der voluminösere Lymphozyt mit einem Kerne, der von einem deutlichen Chromatinnetze gebildet wird, mit einem oder mehreren Zentralknoten und einem Kranze peripherischer Knoten. In zweiter Linie kommen typische kleine und große Mononukleäre; und diesen letzteren in einiger Beziehung ähnlich, große Zellen von epithelioidem Typus mit großem rundlichen oder höckerigem Kern. Es fehlen polynukleäre Elemente, ebenso Plasmazellen. Es finden sich äußerst spärliche Formen von indirekter Teilung lymphoider Elemente.



Das lymphoide Retikulum ist in dem hypertrophischen Gewebe mehr oder weniger gut erhalten. Hie und da beobachtet man, daß die Bekleidungszellen dieses Retikulums aufgetrieben, geschwollen und blaß sind, mit großem spindelförmigen, hyperchromatischem Kerne. Die Gefäße zeigen sich sämtlich mit geschwollenen Endothelien ausgekleidet und dicht mit lymphoiden Elementen gefüllt; selten, aber dann deutlich kann man jene Kontinuitätsläsionen der Gefäßwände beobachten, welche von Bauti als charakteristisch für die leukämische Lymphadenie beschrieben worden sind und welche zu einer direkten Verbindung des perivasalen Gewebes mit dem Inhalte des Gefäßes führen. Die Drüsenkapsel ist dicht von lymphoiden Elementen infiltriert, so daß stellenweise ihre Kontinuität unterbrochen ist; an verschiedenen Punkten setzt sich das Drüsengewebe durch die Kapsel hindurch mit einem diffusen lymphoiden Infiltrat in das periglanduläre Gewebe fort.

Milz. Der Unterschied zwischen Pulpa und Follikeln ist fast verwischt. Man sieht vielmehr eine fast gleichmäßige Verteilung der Elemente in einem schlaffen Retikulum, das an verschiedenen Stellen infolge sehr zahlreicher Blutergüsse auseinandergedrängt und unregelmäßig gestaltet ist. Daraus ergibt sich an solchen Stellen ein fast schwammiges Aussehen mit großen Blutlakunen, die von Fibrillen des Retikulum und von Streifen verschiedener Elemente unregelmäßig begrenzt sind. Die Überzahl unter den Elementen des Milzgewebes bilden die kleinen Lymphozyten mit intensiv und gleichmäßig gefärbtem Kern. Sehr spärlich voluminösere und blasse Lymphozyten (germinative Zentren); sehr zahlreich sind hingegen die großen mononukleären Formen mit großem, rundem, exzentrisch gelegenem Kerne; einige Formen von epithelioidem Typus, reich an blassem Protoplasma; einige Elemente mit riesenhaftem, höckerigem Kerne, selten plasmatische Zellen; vollkommenes Fehlen von Polynukleären und von Riesenzellen mit mehreren Kernen. Kernteilungsfiguren fehlen vollständig.

Knochenmark (Femur). An einigen Stellen ist die Struktur der normalen anscheinend sehr ähnlich. Doch sieht man außer den normalen Mono- und Polynukleären mit granuliertem Protoplasa: Eine beträchtliche Menge von kleinen und großen lymphozytoiden Elementen; zahlreiche große Formen mit scheibenförmigem, an homogenem Protoplasma reichem, stark azidophilem Zelleib und kleinem, kompaktem, exzentrischem Kerne; vereinzelte plasmatische Zellen. An anderen Stellen hingegen tritt die lymphomatöse Natur des Knochenmarkgewebes in Form von gut begrenzten Knötchen sehr deutlich zutage. Es handelt sich um kompakte Anhäufungen von vorwiegend lymphoiden kleinen Elementen mit sehr spärlichem Protoplasma. Diesen Zellen ist eine bescheidene Anzahl größerer Mononukleärer beigemischt, mit einzelnen neutrophilen Körnchen im Protoplasma, sowie andere große Zellen mit höckerigem Kerne, vom Typus Myeloblasten und ausgesprochenen Zeichen regressiver Kernveränderungen. Sehr selten sind die Polynukleären. An



der Peripherie der lymphoiden Knötchen beobachtet man hie und da kleine Gruppen von plasmatischen Zellen.

Leber. Die Struktur des Organs ist gut erhalten; nur hie und da bemerkt man eine Auseinanderdrängung der parenchymatösen Bälkchen durch diffuse Hämorrhagien oder durch die Anwesenheit von schmalen Streifen lymphoider Elemente, welche sich in kleinen Häufchen in den interlobulären Zwischenräumen um die Gefäße und Gallengänge ansammeln. In den Leberzellen große Mengen von Gallenpigment.

Nebennieren, Schilddrüse, Nieren, Darm. In keinem dieser Organe sieht man makroskopisch wahrnehmbare lymphomatöse Knoten; mikroskopisch beobachtet man konstant eine diffuse Infiltration mit lymphoiden Zellen (vom Typus des gewöhnlichen Lymphozyten) entlang des Bindegewebsgerüstes, um die Gefäße herum. Durch diese Infiltration werden keine nennenswerten Läsionen der Gewebe verursacht, welche sozusagen wie ein Schwamm erscheinen, der mit lymphoiden Elementen imbibiert ist.

Haut. (Kleiner Knoten mit einer initialen Blase, vom Vorderarm.) Wir unterscheiden diejenigen Läsionen, welche im Hypoderma und in den tiefen und mittleren Teilen des Derma anzutreffen sind, von jenen, welche in der subpapillären und papillären Zone des Derma und in der Epidermis sich finden.

1. Die hypodermo-dermischen Läsionen sind charakterisiert durch die Anwesenheit von lymphoiden Herden verschiedener Ausdehnung und Gestalt, mit einer Verteilung, welche getreu das Schema der Gefäßverzweigungen wieder gibt. Und zwar zeigt sich das lymphoide Gewebe folgendermaßen verteilt: *a*) Eine weitmaschige Masse mit mehr oder weniger großen Knotenpunkten, entsprechend dem Fettzellgewebe; *b*) ein breites, gewelltes Band, entsprechend dem subdermischen Gefäßnetze, mit rundlichen Anhäufungen von beträchtlicherer Größe um die Schweißdrüsenknäuel herum (Rete vasale sudoriferum); *c*) Streifen entlang den kommunizierenden Gefäßen, von besonderer Dicke an den Seiten der Schweißdrüsenausführungsgänge; *d*) ein zweiter unregelmäßiger horizontaler Streifen entsprechend dem subpapillären Gefäßnetze; *e*) deutliche Herde an den Punkten, wo von dieser horizontalen Linie die papillären Gefäße abzweigen, die auf ihrem Verlaufe nach oben von einem lymphoiden Streifchen begleitet werden, welches zu dem früher genannten Streifen senkrecht steht.

Dieses Schema wird in verschiedenen, mehr oder weniger großen Gebieten verwischt oder verschleiert durch ein Verschmelzen der lymphoiden Streifen und Herde miteinander, so daß daraus eine kompakte, fast homogene lymphoide Anhäufung resultiert, mit unscharfen Grenzen und verschiedener, doch meistenteils rundlicher Form. Dieses Bild sieht man insbesondere im tiefen und mittleren Teile des Derma.

Um die stärkeren dermo-hypodermischen Gefäße herum sieht man einen Ring von lymphoidem Gewebe, und die dicken Gefäßwände sind ebenfalls von lymphatischen Elementen durchsetzt, ohne daß jedoch eine

Kontinuität mit dem lymphoiden Inhalt der Gefäße selbst wahrnehmbar wäre, deren Wände stets in jeder Beziehung ihre Kontinuität bewahren; nur die auskleidenden Endothelien sind konstant geschwollen und hie und da exfoliiert. Die kleinen Gefäße zeigen sich dilatiert, überfüllt mit lymphoiden Elementen, so daß nur die zarte überdehnte Gefäßwand den Gefäßinhalt von dem perivasalen lymphoiden Gewebe trennt. Auch kleine hämorrhagische Herde sind häufig, insbesondere in den tiefen Teilen des Derma. Wie in allen anderen Organen und Geweben, so stellen die lymphoiden Elemente auch in der Haut ein invadierendes Gewebe dar, das überall eindringend die präexistierenden Gewebe auseinanderdrängt, mit ihren sämtlichen Bestandteilen sozusagen à froid in Kontakt kommt durch einen ganz spezifischen Mechanismus, der verschieden ist von der stürmischen Invasion mit destruktiven und reaktiven Prozessen, wie sie den granulomatösen Infiltrationen eigen sind, verschieden auch von der — nach vorausgegangener Verrückung und Destruktion — allmählichen Substitution, wie sie den Neubildungen eigen ist. Die lymphoiden Elemente überschwemmen alles, kommen in Berührung mit den Schweißdrüsen, den Haarfollikeln, den glatten Muskeln, so daß diese alle in ihre weiche Masse gleichsam eingetaucht werden, ohne daß sie schwere degenerative Veränderungen, noch auch eine Tendenz zu Abwehrreaktionen zeigen. Das Bindegewebe wird auseinandergedrängt, seine Fasern werden nach und nach dünner und verschwinden gleichsam vor der Invasion, hie und da Spuren eines unvollständigen Retikulums zurücklassend. Die elastischen Fasern werden nicht zerstückelt und wandeln sich nicht in einen körnigen Detritus um; sie werden auseinandergedrängt und verschwinden nur dort, wo die lymphoiden Anhäufungen dichter sind. Die diese Anhäufungen bildenden Zellen sind in überwiegender Mehrzahl kleine Lymphozytoide mit kompaktem Kerne und kaum sichtbarem protoplasmatischem Saume. Viel weniger zahlreich und ohne besondere Anordnung verteilt sind die größeren lymphoiden Elemente, blaß, vom Typus des „germinativen Zentrums"; in keinem von diesen beobachtet man Karyokinesen. Bemerkenswert ist das Vorhandensein von spärlichen Elementen mit polymorphem Kerne und an eosinophilen Granulationen reichem Protoplasma; man trifft sie nicht inmitten der lymphoiden Zellanhäufungen, sondern an den Grenzen der erkrankten Gewebe.

2. Die Läsionen der subpapillären und papillären Zone des Derma sowie jene der Epidermis sind in vielfacher Beziehung vollkommen verschieden von den bis jetzt beschriebenen und stehen gleichsam in einem direkten Gegensatze zu ihnen. Sie haben das allgemeine Aussehen von entzündlichen akuten Läsionen gewöhnlicher Natur im Gegensatze zu den ausgesprochen leukämischen der tieferen Schichten. Die auffallendsten Zeichen bilden ein sehr hoher Grad von Gefäßhyperämie und ein intensives Ödem des Stratum papillare und subpapillare und eine daraus folgende Umstürzung der normalen Anordnung und Struktur der dermoepidermischen Zone. Die Gefäße sind gleichsam in unregelmäßige Höhlen umgewandelt, deren Wände mit einem geschwollenen, exfoliierten Endothel

ausgekleidet sind, das an mehreren Stellen seine Kontinuität verloren hat; das Stützgewebe ist durch das Ödem stark auseinandergedrängt, so daß es ein schwammiges Aussehen gewinnt, mit weiten unregelmäßigen Maschen, welche Höhlen begrenzen, die von Serum, Fibrin, Bindegewebsfibrillen, elastischen Fasern und verschiedenen Zellelementen ausgefüllt sind, wie: rote Blutkörperchen, lymphoide Elemente, neutrophile und eosinophile Polynukleäre und Fibroblasten in reaktivem Zustande.

Dieser Zustand übt natürlich eine Rückwirkung auf die Epidermis aus, sei es indirekt durch den Druck, der von unten nach oben sowie seitlich von dem subpapillären und papillären Exsudat ausgeübt wird, sei es direkt, weil die infiltrierenden Elemente sich bei direktem Kontakt mit der Epidermis anhäufen, indem sie entweder am Stratum basale halt machen, das hiedurch mehr oder weniger seine Kontinuität verliert, oder indem sie in die andern, höheren Schichten vordringen, die Epithelialzellen auseinanderdrängen und zwischen ihnen mehr oder weniger ausgedehnte Nischen bilden. Die am meisten betroffenen epidermischen Zonen sind die interpapillären Zapfen, die von dem reaktiven Prozesse ergriffen werden, in dessen Gefolge epitheliale Schollen abgetrennt und inmitten des entzündlichen Gewebes isoliert werden, worauf sich an ihnen schwere degenerative Veränderungen vollziehen. Aber auch jene Zellen, welche den Zusammenhang mit der Epidermis nicht verlieren, verändern sich mehr oder weniger tiefgehend, bilden Vakuolen, werden blaß und zeigen regressive Kernläsionen. Das Übergewicht über die dieses entzündliche Gewebe bildenden anderen mobilen Elemente bilden sicher die neutrophilen und eosinophilen polynukleären Zellen, denen auch der destruierende intraepidermische Prozeß zuzuschreiben ist, mit Bildung von Höhlen, die angefüllt sind mit Serum und hämorrhagisch-exsudativen Zellen, welche Höhlen das anatomische Substrat der erwähnten serös-hämorrhagischen, vesikulösen Formen bilden.

Die Umkehrung der leukozytären Formel zeigt sich an der unteren Grenze des Stratum subpapillare, wo die kompakte lymphoide Schichte unter der Einwirkung des perivasalen Ödems rarefiziert wird und in ihrer Mitte eine beträchtliche Zahl von polynukleären Elementen wahrnehmen läßt; die lymphoiden Zellen hingegen werden gegen die Epidermis zu immer seltener und verschwinden fast vollständig an den vorgerückten Invasionsstellen. (Siehe den Befund im Ausstrich des Serums, das aus den Bläschen und Blasen der Haut stammt.)

Die sehr hohe Zahl der weißen Blutkörperchen, der sehr beträchtliche Prozentsatz der Mononukleären im Blute, der anatomische Befund der Lymphdrüsen und der inneren Organe lassen keinen Zweifel über die Diagnose in den beiden Fällen. Diese lautet: Lymphadenia leucaemica (Mononucleosis absoluta et relativa). Aber der Charakter der begleitenden Hauterscheinungen ist in den beiden Fällen von ganz verschiedenem



Typus. Der erste von ihnen zeigt einen akuten Verlauf bei einem jungen Individuum mit zur Zeit aktiven, tuberkulösen Manifestationen in einigen Lymphdrüsengruppen. Die tuberkulöse Natur dieser Adenopathie ist auch bei der histologischen Untersuchung (peribronchiale Drüsen) kontrolliert worden. Aber abgesehen von diesen begrenzten Herden trafen wir im ganzen übrigen Organismus die klassische Form der Leukämie. Wir heben im Gegensatze zu unseren anderen Fällen das Fehlen des Pruritus hervor, und parallel hiemit das Fehlen der Eosinophilie im Blute. Diese beiden Symptome fehlen meistens bei den akuten Formen von Lymphadenie. Als Hautmanifestation finden wir nur eine diffuse Form von Purpura. Diese ist der Ausdruck eines generellen Phänomens von Gefäßalteration, wie aus den anderen sehr zahlreichen hämorrhagischen Herden im Organismus hervorgeht. Es gelingt nicht, die Natur der Gefäßwandläsion nachzuweisen, welche die Hämorrhagie verursacht hat: Es ist eine primitive Form von akuter Intoxikation der Stützelemente der Gefäßwände, welche sich vom anatomischen Gesichtspunkte aus scharf unterscheidet sowohl von jenen Formen rezidivierender (annulärer oder nichtannulärer) Purpura chronica, die zur Basis eine gut nachweisbare Veränderung der Gefäßmuskelfasern haben, als auch von jenen infektiösen Formen mit infiltrierenden, perivasalen Herden, die ein Stadium der Irritation, Kompression und Perforation bedingen, sowie endlich von jenen Formen leukämischer Hämorrhagien, in welchen — wie in unserem zweiten Falle — die Hämorrhagie eine sekundäre Erscheinung an einem wohlausgebildeten Lymphome ist. Hier bemerken wir vielmehr, im Gegensatze zu der Ausdehnung und der Intensität des leukämischen Prozesses in den inneren Organen, ein absolutes Fehlen der leukämischen Gebilde in der Haut, auch in der Form jener mikroskopischen Herdchen, welche häufig auch dort angetroffen wurden, wo die Haut vollkommen normal schien (Kreibich-Hallopeau).

Der zweite Fall ist in verschiedenen Beziehungen sehr interessant. Hier haben wir eine Form chronischer leukämischer Lymphoadenie und auch hier finden wir zweifellose Zeichen rezenter tuberkulöser Veränderungen im Organismus, ohne daß jedoch hiedurch das anatomische Bild der Leukämie



modifiziert würde. Wir möchten die Aufmerksamkeit auf jene Erscheinungen lenken, welche der Entwicklung der Lymphadenie einige Zeit vorausgingen und sie dann teilweise begleiteten. Es sind dies ekzematoide, sehr stark juckende Eruptionen, welche lebhaft an die prämykotischen Formen erinnern, zu gewissen Zeiten und an gewissen Stellen sich rückbilden, um zu anderen Zeiten und an anderen Stellen wieder aufzutreten. Ohne histologische Untersuchung dieser Effloreszenzen ist es unmöglich zu sagen, inwieweit sie als leukämische Läsionen gedeutet werden können, oder aber als banale Formen, die auf einem spezifisch erkrankten Boden auftreten; zweifellos stellen sie aber eine mit der Entwicklung des lymphadenischen Prozesses innig verbundene Erscheinung dar, ein Prodromalsymptom, das uns auf das Auftreten von leukämischen Tumoren oder mykotischen Granulomen vorbereiten könnte. In historischer Beziehung möchte ich darauf aufmerksam machen, daß unser Fall wegen dieser charakteristischen Merkmale sehr ähnlich dem Bilde der sogenannten perniziösen Lymphodermie ist, einer Krankheitsform, welche durch die hämatologischen Studien und durch die genauere Kenntnis der leukämischen und mykotischen Natur der vollentwickelten Manifestationen eben in die Krankheitsbilder der Lymphadenie und der Mycosis fungoides gespalten worden ist, die aber zweifellos in bezug auf die Entwicklung eine besondere Physiognomie hat. Eines der charakteristischen, in unserem Falle sehr deutlichen Merkmale ist der intensive, von ausgesprochener Eosinophilie begleitete Pruritus. Die Eosinophilie und der Pruritus bleiben auch nach dem Verschwinden der ekzematoiden Manifestationen bestehen, ja die Eosinophilie ist in der Flüssigkeit der in einem späteren Stadium entstandenen Blasen hochgradiger als im zirkulierenden Blute. Hingegen fehlt die Eosinophilie vollständig in den hämopoetischen Organen, insbesondere in den Lymphdrüsen, und in dieser Hinsicht steht diese Beobachtung im Gegensatze sowohl zu den von uns weiterhin mitgeteilten, als auch zu jenen Fällen, bei welchen Pruritus und ekzematoide Manifestationen von einer Eosinophilie des Blutes und der Lymphdrüsen begleitet sind. Wir wollen bei dieser Gelegenheit den Fall Rodler-Zipkin wiedergeben, der in mancher Hin-



sicht sich dem unseren nähert, bei dem aber die Hauteosinophilie fehlt.

Rodler-Zipkin. 40jährige Frau — Dauer einige Monate — Tod infolge einer interkurrierenden, akuten Infektionskrankheit (akzessorische Leukozytose).

Polyadenitis: Splenomegalie; Ikterus infolge Kompression des Choledochus durch Lymphdrüsen. In den Lymphdrüsen Fehlen der gewöhnlichen typischen Lymphozyten, verschiedene degenerative Formen, große Zahl von Karyokinesen; sehr zahlreiche polynukleäre, eosinophile Zellen in den Lymphdrüsen und in der Milz.

Rote Blutk. 3,300.000; weiße Blutk. 24.000; 52—49% pol. neutr.; 28—32% große Lymphozyten; 14·71% kleine Lymphozyten; 1·56% Myelozyten; 1·25% Übergangsformen; 0·34% Mastzellen; 0·34% Eosinophile; 0·31 Mononukleäre.

Generalisierte erythrodermische Läsionen; Haut gerötet, trocken; Desquamation; diffuse Infiltration; verrukoide Veränderungen an den Fußsohlen.

Intensivster Pruritus. Infiltrat von lymphoiden Zellen (große Lymphozyten Ehrlich); Riesenzellen Typus Langhans; Myeloblasten. Starker Polymorphismus der basophilen großen lymphoiden Zellen.

Ich möchte die Aufmerksamkeit besonders auf den Typus der papulo-vesikulös-hämorrhagischen Manifestationen lenken, äußerst seltene Formen (bloß der Fall von Audry zeigt große Analogien in klinischer Hinsicht), mit absonderlicher, in wenigen Tagen verlaufender Entwicklung und Wiederauftreten an verschiedenen Stellen. Diese Formen sind schwer zu deuten wegen des doppelten Prozesses, der in ihnen zutage tritt: Ein tiefliegender, streng leukämischer Prozeß mit typischen Anhäufungen von lymphoiden Zellen an den klassischen Stellen; und ein oberflächlicher akuter Prozeß, charakterisiert durch subpapilläres und papilläres Ödem mit hämorrhagischen Extravasaten und Umkehrung der Infiltratformel, die aus einer lymphoiden zu einer myeloiden wird (neutrophile und azidophile Polynukleäre). Diese Formen sind ferner interessant in bezug auf die Frage vom Ursprunge der leukämischen Hautherde. Bekannt ist die Kontroverse zwischen den Verfechtern der Ansicht, daß sie aus dem allgemeinen Kreislaufe auf dem Wege der Ablagerung und sukzessiven Reproduktion der Lymphoiden des Kreislaufes entspringen und den Verfechtern eines lokalen Ursprunges aus mikroskopischen Residuen des lymphoiden fötalen Gewebes in der Haut, indem auf diese Residuen von jenen Faktoren, welche



den leukämischen Prozeß verursachen, ein Reiz ausgeübt wird. Eine allgemeine Entscheidung in bezug auf diesen Streitpunkt ist nicht zu erwarten, aber was unseren speziellen Fall anbelangt, so scheint mir die Anordnung der lymphoiden Anhäufung entsprechend einer getreuen Wiedergabe des Gefäßschemas stark gegen die Hypothese von einem lokalen Ursprunge und zugunsten eines Ursprunges aus dem allgemeinen Kreislaufe zu sprechen. Unser Fall steht in der Literatur fast vollständig isoliert da; auch die Fälle Rodler-Lipkin und Audry, die ihm am nächsten stehen, sind von ihm verschieden; der erste wegen des klinischen und anatomischen Typus der Hautläsionen und wegen einiger hämatologischer Daten, der letztere — obgleich in bezug auf den klinischen Befund fast eine genaue Wiederholung — weil der Blutbefund eine relative Lymphadenie aufweist.

Den Fällen von Wassermann-Audry nähert sich in vielfacher Beziehung eine Beobachtung, die wir an einem robusten jungen Manne von ausgezeichnetem Allgemeinbefinden machten, welcher an einer Polyadenopathie und einer leicht pruriginösen Hautaffektion in Form von kleinen Papeln litt. Diese Beobachtung scheint uns besonders interessant zu sein, weil sie als Übergangsform zu jener wichtigen Gruppe von Affektionen gedeutet werden kann, die wir später abhandeln wollen.

Fall III. Bas. C., 18 Jahre alt, Student.

Tuberkulös belastet von Seiten der Mutter (Lunge, Drüsen).

Keine nennenswerte Erkrankung in der Kindheit. Im Alter von etwa 9 Jahren traten — bei vorzüglichem Allgemeinzustande — Drüsenschwellungen, die indolent, hart, beweglich und rosenkranzartig angeordnet waren, von der mittleren Größe eines Taubeneies in der Regio submaxillaris und cervicalis auf. Keine dieser Drüsen zeigte Tendenz zur Verschmelzung oder zur Verwachsung mit der Haut. Im Gefolge einer Badekur bildete sich das Volum der Drüsen beträchtlich zurück, ohne jedoch zur Norm zurückzukehren. Neuer Nachschub von Drüsenschwellungen im folgenden Jahre, neuerliche Badekur, neuerliche Rückbildung. Kein Rezidiv der Drüsenschwellungen, auch sonst keine nennenswerte Affektion bis zum 17. Jahre. Allgemeinzustand immer sehr gut, Entwicklung von Skelett und Muskulatur normal, ja Patient ist ungewöhnlich robust und in allen Sportbetrieben gewandt.

Seit einem Jahre etwa traten wieder Schwellungen der submaxillaren, zervikalen und supraklavikulären Lymphdrüsengruppen auf, die



anfangs von keinem anderen krankhaften Symptome begleitet waren. Nach einigen Monaten traten die Hauterscheinungen auf, die sich allmählich über den ganzen Körper ausdehnten. Gleichzeitig wurden die Drüsenschwellungen stärker, und da trat auch ein Gefühl allgemeiner Schwäche und Kräfteabnahme auf, ohne jedoch von einer entsprechenden Abmagerung oder Abnahme der Muskulatur begleitet zu sein. Gegenwärtig tastet man submaxillär, zervikal und supraklavikulär Pakete von Drüsen, welche haselnuß- bis kleinhühnereigroß sind, von einander gut abgrenzbar, von glatter oder leicht höckeriger Oberfläche, harter Konsistenz (fibröselastisch oder rein fibrös), vollkommen unter der Haut und über den tiefen Geweben verschieblich und fast vollkommen schmerzlos. Die axillaren Drüsen sind kaum wahrnehmbar vergrößert und haben dieselben Eigenschaften wie die früher genannten; die inguinalen Drüsen nicht verändert; im Abdomen keine geschwollenen Drüsen tastbar; keine Symptome von Kompression der Luftwege durch peribronchiale Drüsenpakete. An den sichtbaren Schleimhäuten nichts Besonderes, die Tonsillen vergrößert, aber von normalem Aussehen, an den Eingeweiden nichts Krankhaftes nachzuweisen. Am Thorax, an den Flanken, am Rücken und an den unteren Extremitäten beobachtet man Hautläsionen von überall gleichem Typus, bald mehr, bald weniger ausgesprochen. Diese Läsionen stellen kleine papulöse Formen vom Typus der „Prurigo simplex" dar, sind ohne bestimmte Anordnung verteilt, dichter an der vorderen als an der hinteren Fläche des Körpers, sehr zahlreich an den Seiten des Thorax und an der Vorderfläche der Oberschenkel. Es handelt sich um kleine, wenig über die Hautoberfläche hervorragende Elemente von verschiedener Größe — stecknadelkopf- bis hirsekorngroß — vorwiegend follikulärem Sitze, von ebener oder zugespitzter Oberfläche, nicht glänzend, von roter, blauroter oder flammendroter Farbe, die stets von einem pigmentierten, mehr oder weniger großen, aber stets ziemlich ausgehnten Hofe umgeben sind, von harter, aber nicht hornartiger Konsistenz; hie und da zeigt sich eine leichte kragenartige Abschuppung um die Papeln herum und an deren Scheitel; selten bemerkt man bei aufmerksamer Prüfung das Vorhandensein eines oberflächlichen Substanzverlustes, wie durch Platzen eines kleinen Bläschens nach außen. Diese Effloreszenzen sind sowohl spontan als auch auf Druck vollkommen schmerzlos, zu verschiedenen Tages- und Nachtzeiten beträchtlich juckend. Keine funktionelle Hautstörung. Im Urin nichts Pathologisches. Die Blutuntersuchung ergibt:

Rote Blutk. 4,400.000; weiße Blutk. 14.000; Polynukl. neutr. 70%; Pol. eosinoph. 1·5%; Lymphozyten 15%; kleine Mononukl. 8·5%; große Mononukl. 5%.

Tuberkulöse Hautreaktion deutlich positiv. Wassermann negativ.

Der Zustand der Haut und der Lymphdrüsen bleibt seit etwa einem Jahre fast unverändert. Im Gefolge einer protrahierten Jodkur (intramuskuläre Injektionen von Jod-Jodurat) trat eine leichte Volumsabnahme der Drüsen ein, die auch von einer Besserung des Allgemeinzustandes begleitet war, doch machte der Rückbildungsprozeß halt.



Es wird eine intensive Arsenkur mit Salvarsan vorgenommen. In den Monaten März und April 1912 werden 1·2 *g* Salvarsan in drei intramuskulären Injektionen verabreicht, die je 20 Tage auseinanderliegen.

Alle drei Injektionen werden ohne Störung vertragen und es wurde im wesentlichen folgendes im Gefolge der Behandlung beobachtet:

1. Was die Hauterscheinungen anbelangt, so reagierten diese nach der ersten Injektion von 606 mit Rötung und Niveauzunahme; hierauf folgte ein Erblassen, Abflachen, sozusagen eine Auflösung des papulösen Infiltrates mit stufenweiser Abnahme des pigmentierten Hofes. Nach den beiden anderen Injektionen bemerkte man keine Hautreaktion mehr, aber die Involutionserscheinungen machten Fortschritte, so daß man einen Monat nach der letzten Injektion von einem fast vollständigen Verschwinden der sehr zahlreichen papulösen Effloreszenzen sprechen konnte, indem von einer gewissen Anzahl ein kleiner Infiltratrest übrig blieb und von allen ein Pigmentfleck.

2. Was die Lymphdrüsen anbelangt, so reagierten sie auf alle drei Injektionen mit Anschwellung und leichter Schmerzhaftigkeit. Nie bemerkte man an ihnen eine Erweichung, vielmehr schienen sie die Tendenz zu haben kompakter zu werden. Immer folgte dann auf diese reaktive Periode eine beträchtliche Reduktion des Volumens, eine größere Mobilität und Konsistenz der Drüsen. Einen Monat nach der letzten Injektion waren die supraklavikulären fast verschwunden, während beträchtlichere Drüsenpakete mit den bekannten Merkmalen in der Zervikalregion übrig geblieben waren.

Histologische Untersuchung der Hautläsionen (papulöse Formen von der Vorderfläche des Oberschenkels). — Vor allem bemerkt man eine beträchtliche Abflachung der Hautpapillen und dementsprechend der interpapillären Zapfen, dermaßen, daß die dermo-epidermische Grenze kaum durch eine flachgewellte Linie bezeichnet wird. Die bemerkenswertesten Erscheinungen in der Epidermis sind: Ausgesprochene Hyperkeratose mit Loslösung dünner Schichten der Hornlamellen und stellenweiser Bildung von Hornperlen, welche teilweise in das Stratum granulosum und das Stratum spinosum versenkt sind; sehr beträchtliche Zunahme des Pigmentes (Melanin) in den Zellen des Stratum basale; in einem mit Silber gefärbten Teile erscheinen die Melanoblasten hypertrophisch mit Bildung einer komplizierten Verflechtung der Fortsätze.

Die wesentlichen Veränderungen sitzen jedoch im Derma und werden dargestellt durch eine diffuse, im wesentlichen perivasale Infiltration, welche mehr oder weniger treu dem horizontalen Verlaufe der Gefäßzweige in den oberen Schichten der Derma und ihrem schrägen Verlaufe in der mittleren Schichte folgend sich stellenweise zu kompakten, rundlichen oder sternförmigen Herden verdichtet, insbesondere in der subpapillären Zone. Die tieferen Schichten des Derma hingegen sind kaum durch vereinzelte kleine perivasale Infiltratherde verändert; ebenso sind die Haarfollikel, welche in den unteren zwei Dritteln fast frei und unverändert sind, am Halse von den umfangreichsten Herden

von Infiltrationszellen umgeben. Doch kommt es nicht zu einer tieferen Störung des Zusammenhanges der Zellschichten des Follikels durch diese infiltrierenden Zellen, sondern sie kommen kaum mit der äußeren Schichte der Follikelzellen in Berührung und stören nur hie und da deren Zusammenhang (Perifollikulitis).

Die Beziehungen zwischen Infiltrat und Epidermis sind nicht überall gleich. Während die Infiltratzellen an einigen Punkten an der unteren Grenze der Epidermis halt machen und deren Kontur folgen, brechen sie an anderen Stellen in die Epidermis selbst ein, durchschreiten das Stratum vasale und das ganze Stratum spinosum, deren Elemente weit auseinanderdrängend, und gelangen bis ins stark verdünnte Stratum granulosum, ja auch darüber hinaus zwischen den Hornlamellen und den früher erwähnten Hornperlen hindurch bis an die Hautoberfläche. So sehen wir die Bildung von umfangreicheren perifollikulären und kleineren dermoepidermischen Ansammlungen und den hieraus erfolgenden direkten mechanischen und indirekten Ernährungs- und Entwicklungsstörungen in den epithelialen Schichten, welche die papulösen Erhebungen, die Abschuppung und die kleinsten Substanzverluste erklären, die klinisch beobachtet wurden. Die Hyperpigmentation ist, abgesehen von der erwähnten Hypertrophie der Melanoblasten, durch eine starke Vergrößerung der Zahl und des Umfanges der dermischen Chromatophoren erklärt, insbesondere in der Umgebung der Gefäße. Die bis jetzt besprochenen Infiltrate werden in der stark überwiegenden Mehrzahl gebildet von lymphozytoiden Zellen von kleinem Typus, ohne besondere charakteristische Merkmale, mit hie und da durch gegenseitige Beeinflussung modifizierten Formen; dann folgen wenige neutrophile und sehr spärliche eosinophile Polynukleäre; es fehlen plasmatische, epithelioide und Riesenzellen; sehr spärlich sind die Mastzellen in der subpapillären Zone. In der den Gefäßen zunächst gelegenen Zone ist ein Zustand ausgesprochener Reizung des Bindegewebes mit reichlicher Produktion von Fibroblasten zu erwähnen.

Die Gefäße des Derma zeigen nur eine Schwellung der Endothelien und jene Läsionen, welche direkt durch das die Gefäßwände einschneidende Infiltrat verursacht werden; die großen dermo-hypodermischen Gefäße zeigen nur teilweise Einschneidungen durch lymphozytäre Infiltrate, aber keinerlei charakteristische Läsion der Gefäßwände. An den Schweißdrüsen ist nichts Bemerkenswertes zu sehen.

Klinisch haben wir also einen chronischen Prozeß von fibroider Schwellung begrenzter Lymphdrüsengruppen mit spontaner Pro- und Regression, ohne Neigung zur Verschmelzung, zum Verwachsen mit der Haut oder zum Durchbruch nach außen. Diese Erscheinungen entwickeln sich bei einem Individuum mit zweifellos tuberkulöser Belastung, das deutlich auf die Tuberkulinproben reagiert, aber keinerlei tuberkulöse viszerale Lokali-

sation darbietet und — abgesehen von den kurzen Perioden von Kräfteabnahme — sich in einem beneidenswerten Zustande des Wohlseins befindet. Dieses Individuum ist auch von einer diffusen, papulös-pigmentären Dermatose betroffen, die wenig juckend ist, follikulären und extrafollikulären Sitz hat und in vielfacher Hinsicht an einige Formen von Toxikotuberkuliden erinnert.

Der Blutbefund ist der einer leichten absoluten Leukozytose mit relativer Mononukleose und leichter Eosinophilie. Diese Momente könnten uns veranlassen, diesen Fall in die Nähe jener bekannten Fälle von subleukämischer und aleukämischer Lymphadenie einzuordnen, wenn der Typus der Adenopathie hinsichtlich der klinischen Merkmale sich dem nicht entgegenstellte; zur Entscheidung dieser Frage fehlt die Unterstützung durch den pathologisch-anatomischen Befund der Lymphdrüsen. Die Untersuchung der Haut zeigt uns ferner die Anwesenheit von dermischen und intraepidermischen Anhäufungen von Elementen von vorwiegend lymphoidem Typus mit besonders perifollikulärem Sitze, zwar ohne Gebilde mit dem ausgesprochenen Charakter des „Tuberkulides", aber jedenfalls mehr vom Typus der perivasalen, subakuten, entzündlichen Infiltration, als vom Typus des echten Lymphoms. Das Fehlen von mehr oder weniger scharf begrenzten Knötchenbildungen, von degenerativen oder nekrotischen Erscheinungen, die fast absolute Gleichförmigkeit der infiltrierenden Elemente — es sind weder Riesenzellen, noch in Gruppen angeordnete epithelioide Zellen vorhanden — das alles sind Umstände, die sicherlich gegen eine Deutung des Prozesses als Tuberkulide in der allgemeinen Bedeutung sprechen. Die einzige Form, zu welcher der fragliche Prozeß in gewisser Hinsicht in eine nähere anatomische Beziehung gebracht werden könnte, ist der Lupus erythematosus in gewissen oberflächlichen Lokalisationen zu Beginn seiner Entwicklung; doch ist es unnütz anzuführen, wie viele Gründe gegen diese Diagnose sprechen.

Die Gruppierung des Infiltrates in zerstreute Herde mit offenbarer Beziehung zu den Blutgefäßen, die Oberflächlichkeit einiger dieser Herde, welche in die Epidermisschichten eindringen und diese durchbrechen, das Fehlen von lymphoiden



Anhäufungen um die Schweißdrüsen herum, die Beziehungen zwischen den lymphoiden Elementen und dem Grundgewebe, die lebhafte fibroblastische Reaktion, das alles sind Momente, welche diesen Typus der Läsion von den lymphomatösen Bildungen im engeren Sinne unterscheiden.

Die relative (aleukämische) Lymphadenie und die für eine tuberkulöse (oder allgemeiner gesagt granulomatöse) Natur des Prozesses sprechenden klinischen Daten sind andererseits Momente, welche ein Bindeglied zwischen dem klinischen Symptome der „Adenopathie" und einerseits der Gruppe der Lymphadenie, andererseits der Gruppe der tuberkulösen Lymphome bilden. Die Untersuchungen, welche darauf gerichtet waren, die anatomische Basis der eine zeitlang in der verschwommenen Gruppe der Pseudoleukämien zusammengefaßten verschiedenen Formen zu erhellen, haben sich mit jenen begegnet, welche bestrebt waren, unsere Kenntnis von der Morphologie, Biologie und pathogenen Wirkung des Tuberkelbazillus zu vertiefen, und haben ein neues Bild geschaffen, ein Syndrom, welches nach und nach präzise, charakteristische Merkmale erworben hat und nur noch weiterer Bekräftigungen harrt, um einen definitiven Platz in der Reihe der Erkrankungen mit bekannter Ätiologie zu erhalten.

Die diesem Krankheitssyndrom gegebenen Namen zeigen die Unsicherheit der Kenntnisse und die verschiedene Art, die pathologischen Tatsachen zu betrachten: Makropolyadenitis tuberculosa von pseudo-leukämischem Typus Zabrazès-Sternberg; Polylymphomatosis Bauti; Lymphosarkomatosis Kundrat; Morbus Hodgkin im engeren Sinne; Lymphogranulomatosis Grosz.

Wir wollen es gleich sagen, daß die relative Blutmononukleose im klinischen Bilde keinen notwendigen Befund bildet; vielmehr besteht eine charakteristische Eigenschaft des Prozesses in der großen Veränderlichkeit des Blutbefundes, indem alle Blutformeln mit ein und derselben anatomischen Basis vereinbar sind. Diese letztere bildet unzweifelhaft bis jetzt die festeste Grundlage des neuen Syndroms und besteht in einem Nebeneinander von progressiven und regressiven Erscheinungen von granulomatösem Typus, die sich scharf unter-



scheiden vom leukämischen Prozesse, viel schwerer sich unterscheiden lassen von einigen Formen der tuberkulösen Lymphadenie; die Differentialdiagnose stützt sich im besonderen auf das Vorhandensein einer intensiven fibroiden Reaktion und gewisser epithelioider Elemente mit besonderen charakteristischen Merkmalen, bei gleichzeitigem Fehlen eines wirklichen Verkäsungsprozesses. Die ätiologische Natur läßt sich bei einigen Fällen gut bestimmen, in anderen ist sie Gegenstand lebhafter Kontroversen und bleibt vorläufig dunkel.

Es gibt eine ganze Reihe von Übergangsstadien, welche folgendermaßen zusammengefaßt werden können:

1. Formen, bei welchen der tuberkulöse Ursprung durch den mit den gewöhnlichen Methoden deutlich geführten Nachweis von Bazillen in den Drüsen erhärtet ist.

2. Formen, bei welchen der Kochsche Bazillus nicht mit den gewöhnlichen Methoden nachgewiesen werden kann, deren tuberkulöse Natur aber durch Überimpfung auf Meerschweinchen erwiesen ist.

3. Formen, bei welchen für die spezifische Natur der Affektion sprechende Gründe (andere Herde, Tuberkulinreaktion) vorhanden sind, in denen aber weder der Bazillennachweis noch der biologische Versuch gelingen.

4. Formen, bei welchen auch die verdächtigen allgemeinen Merkmale fehlen und nur der pathologisch-anatomische Befund für die Diagnose einer Lymphogranulomatose spricht.

Gerade unter den unter 3 und 4 zusammengefaßten Fällen finden sich die am meisten typischen Bilder der Polylymphomatose; unter ihnen wurde der interessanteste Beitrag geliefert, vermöge der Studien über die Morphologie des Tuberkelbazillus.

Untersuchungen im Laboratorium und in der Klinik haben gezeigt, daß es Formen von Tuberkelbazillen gibt, die mittels der gewöhnlichen, auf der Säurefestigkeit des Bazillenleibes beruhenden Methoden nicht färbbar sind; daß aber mittels anderer Methoden andere Formen sichtbar gemacht werden können, welche zweifellos an das tuberkulöse Virus gebunden sind und sich in der Form von Bazillen oder unter verschiedenartigen anderen Bildern von granulärem Typus auftreten können.

Die granuläre Natur des tuberkulösen Virus



kann man zeigen, indem man das Verhalten alter Kulturen, oder von Kulturen auf ungünstigem oder auf irgendeine Weise verdorbenem Nährboden studiert, oder indem man das Material aus alten kalten Abszessen studiert. Man beobachtet dann eine stufenweise zunehmende Minderwertigkeit, vom typischen Bazillus ausgehend und durch die Übergangsstadien (Ketten vom Streptokokkentypus) hindurch zum isolierten Granulum anlangend. Diese Erscheinungen sind gleichzeitig begleitet von Modifikationen der Färbereaktionen und zwar von dem Verluste der Säurefestigkeit und von der Erwerbung der Eigenschaft, sich mit Anilinfarbstoffen auf besondere Art zu färben. Es scheint erwiesen, daß solche Granula, den umgekehrten Weg durchlaufend, wieder die bazilläre Form des Parasiten erzeugen können.

Nach neueren Beobachtungen, vorwiegend chemischer Art, wäre jedoch diese Einheitlichkeit in dem Sinne zweifelhaft, daß die Granula nicht eine der Formen darstellten, unter welchen der Tuberkelbazillus auftreten kann, sondern sie wären vielmehr nur einer der den Bazillenleib zusammensetzenden Bestandteile u. zw. der mit Anilinfarben färbbare, während der andere, säurefeste sich über den ganzen Bazillenleib erstreckt. Die Muchsche Methode würde demnach eine Eigenschaft aufdecken, die allen säurefesten Bazillen in analoger Weise zukäme. Wie dem auch sei, fest steht die Tatsache, daß zuerst von Fraenkel, dann von einer Reihe von Autoren bei Polylymphomatose in den Drüsen dort, wo ein Bazillenbefund (Ziehl) fehlte, ein granulärer Befund (Gram-Much) beobachtet worden ist. Dieser Befund wiederholt sich auch in den Läsionen, welche an Tieren durch Einimpfung von Material erzeugt wurden, das von Polylymphomatose stammt.

In einigen Fällen (vide Chiari) beobachtet man gleichzeitig die Anwesenheit von bazillären säurefesten und granulären anilinophilen Formen. Es gibt auch viele negative Befunde, und einige angesehene Forscher (Dietrich, Askanazy) warnen davor, diese „speziellen Formen der Tuberkulose" so leichthin anzunehmen; Fraenkel, Meyer, Kraus, Paltauf halten entschieden die Ätiologie „granuläre Tuberkulose" bei der Polylymphomatose aufrecht, indem sie höchstens zugeben,

daß es sich um ein besonderes tuberkulöses Virus handelt, welches abgeschwächt und in seiner Wirksamkeit modifiziert wäre. Gelegentlich dieses bazillären oder granulären Befundes in den Drüsen oder Organen bei Fällen mit Polylymphomatose ist es von Interesse zu erwähnen, daß neuerlich in der Literatur über Beobachtungen von Formen berichtet worden ist, welche zweifellos vom hämotologischen und pathologisch-anatomischen Standpunkte aus in den Rahmen der wirklichen und echten Lymphadenien eingereiht werden müssen, während sie bakteriologische Befunde aufweisen, wie sie den Formen von Tuberkulose und tuberkulöser Polylymphomatose eigen sind.

Arndt III. Hepato-splenomegalia. Adenopathia diffusa.

Rote Blutk. 5,400.000; weiße Blutk. 7000 (neutr. Polynukl. 22%; eosinoph. Polynukl. 2%; große Mononukl. 27%; kleine Mononukl. 49%); später weiße Blutk. 20.500 (67% Lymphozyten).

Klassisches pathologisch-anatomisches Bild der Lymphodenia leucaemica. Keine Spur von tuberkulösen Läsionen; in der Milz säurefeste Formen, ebenso in den Hautläsionen.

Erhabene Neoplasmen und Plaques im Gesichte (ausgesprochene Elephantiasis); Geschwülstchen an der Glans und am Präputium.

Kompakte infiltrierende Masse, die nach oben an der Linea subpapillaris scharf, nach unten im subkutanen Bindegewebe schlecht begrenzt ist. Das Infiltrat ist gleichmäßig aus kleinen Mononukleären zusammengesetzt, ferner einigen Lymphoblasten, einigen Mastzellen, Plasmazellen; einzelne polygonale, mono- und polynukleäre Zellen; an der Peripherie vereinzelte Langhanssche Zellen. Keinerlei regressiver Prozeß. Hie und da einzelne Gewebszonen mit der Struktur des epithelioiden Tuberkels und Andeutung eines regressiven Prozesses. Befund von säurefesten Bazillenformen (in den den epithelialen Knoten zunächst gelegenen Zonen, nicht in deren Innerem); mittels der Muchschen Methode Granula und kurze, dicke Stäbchen.

Heinrich I. Mann von 55 Jahren. Dauer der Krankheit 6 Jahre.

Makulöse, dann papulöse, psoriasiforme Eruptionen, dann dermohypodermische Knotenbildung im Gesichte und an den Gliedern; perivasale Anhäufungen von Lymphozyten im Derma (Zusammenhang des endovasalen lymphatischen Inhaltes mit den perivasalen Infiltraten).

Es fehlen Karyokinesen. Keine Plasmazellen, seltene Mastzellen und Polynukleäre.

Der Dermatose folgen Adenopathien an verschiedenen Stellen. Hepatosplenomegalie. Apyrexie. Keine Benz-Jonesschen Körper im Harne.



Rote Blutk. 4,000.000; weiße Blutk. 150.000 (87% Lymphoz.; 12% neutroph. Polynukl.; 0·5% eosinoph. Pol.).

Behandlung mit Röntgenstrahlen: Herabsetzung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen bei unveränderten Prozentverhältnissen.

Für lymphatische Leukämie typischer histologischer Lymphdrüsenbefund; mittels der Antiforminmethode werden Bazillen von Stäbchenform und in Form der großen Granula des Typus Fr. Much nachgewiesen.

Arndt II. Mann von 55 Jahren, Krankheitsdauer 2 Jahre.

Klinischer und pathologisch-anatomischer Befund der Lymphoadenia leucaemica.

Rote Blutk. 5,500.000; weiße Blutk. 40.000—120.000 (neutroph. Polynukl. 38%; kleine Lymphoz. 49·5%; große Lymphoz. 11%; eosinoph. Polyn. 1·5%).

Intensiver diffuser Pruritus; diffuse Elephantiasis; Desquamation.

Kompakte, homogene infiltrative Anhäufung im oberen Teile des Derma, von der Epidermis durch einen Streifen gesunden Gewebes getrennt, nach der Tiefe zu gut abgegrenzt. Das Infiltrat ist gleichmäßig zusammengesetzt aus einer Abart von Lymphdrüsenlymphozyten, Lymphoblasten, die häufig indirekte Kernteilung zeigen, und nicht tuberkulösen Riesenzellen. Mastzellen in der subepidermischen Schichte; Eosinophile; Fibroblasten mit viel Pigment. Das Retikulum wird von den Überresten des präexistierenden dermatischen Bindegewebes gebildet. Die Hautadnexe inmitten des Infiltrates fast zerstört; Schweißdrüsen erhalten. Kleine lymphozytäre Ansammlung in den Interzellularräumen des Stratum spinosum. Befund von Bazillen, die morphologisch und tinktoriell den Kochschen ähnlich sind, in der Haut, in den Lymphdrüsen und in der Milz: Leine tuberkulösen Veränderungen. Mit der Muchschen Methode sind diese Formen nur in der Milz nachweisbar.

Die Deutung dieser Fälle ist nicht leicht. Der Fall III von Arndt ist aus mehrfachen Gründen so auszulegen, daß zu einer bestehenden Lymphadenia leucaemica oder subleucaemica sich ein gemeiner tuberkulöser Prozeß hinzugesellt hat; der pathologisch-anatomische Hautbefund zeigt einen gemischten leukämisch-granulomatösen Charakter; es wurden typische, säurefeste Kochsche Bazillen gefunden.

Die anderen beiden Fälle sind viel unverständlicher, weil die Abwesenheit von ausgesprochen tuberkulösen Läsionen, das vollkommen leukämische Bild und die Anwesenheit von Fr. Muchschen granulären Formen sich schwer miteinander vereinigen lassen. Vielleicht hat die Verschmelzung der beiden Prozesse die Reinheit ihrer charakteristischen Merkmale modifiziert, ein



Umstand, der in interessanter Weise zeigt, in wie mannigfacher Weise Krankheitsbilder sich miteinander kombinieren können.

Das pathologisch-anatomische Hautbild des Falles III von Arndt ist jenem sehr ähnlich, das die Hautmanifestationen von neoplastischem Typus darbieten, wie er bei Kranken mit klassischen Formen von Polylymphomatosis beobachtet worden ist. Selten nimmt die Haut an dem Drüsenprozesse einigermaßen Teil. Die Fälle Truffi, Muscatello, Lieberthel, Géza-Diaballe, Brunsgaard sind nicht in jeder Beziehung streng beweisend, sondern nur die Beobachtungen von Siegf. Grosz und der Fall I von Hecht.

Hecht I. Mann von 33 Jahren. Polyadenitis. Leukozytose.

Diffuse Geschwülstchen im Derma. Anhäufungen von dermischen Infiltraten, die zusammengesetzt sind aus Lymphozyten, klassischen epithelioiden Zellen, polynukleären und epithelioiden Zellen mit einem einzigen, voluminösen bläschenförmigen Kerne oder mit mehreren Kernen.

Sieg. Grosz. Splenomegalia. Polyadenitis. Leukocytosis polynuclearis (12—18.000).

Befund von Streptokokken in den Lymphdrüsen; Lymphdrüsen, Milz, Knötchen aus der Leber und aus der Milz zeigen den gleichen Befund wie die Hautgeschwülstchen.

Kein Befund von tuberkulösen Läsionen.

Das ganze Derma okupierende Geschwülstchen, die aus Zellanhäufungen bestehen: Lymphozyten, Fibroblasten, Riesenzellen vom Typus der Myeloplasten, Plasmazellen und Mastzellen.

Es gibt ferner eine ganze Gruppe von Fällen, in welchen die Hautmanifestationen einen Charakter haben, der klinisch verschieden ist von dem des sehr mannigfaltigen granulomatösen Tumors. Da bei ihnen (abgesehen vom Falle Bloch) der histologische Hautbefund fehlt, so ist es unmöglich zu sagen, bis zu welchem Punkte diese Manifestationen an dem charakteristischen polylymphomatösen Prozesse Anteil haben oder nicht.

Bloch. Frau von 52 Jahren. Dauer des Prozesses 2 Jahre. Vorausgegangene Pleuritis siera.

Hepato. splenomegalia; Polyadenitis; Amyloidosis diffusa.

Hämoglobin 88; rote Blutk. 4,500.000; weiße Blutk. 10.000; 80% neutr. Polynukl.; $^{1}/_{2}$% eosinophile Polynukl.; 13% Lymphozyten; 6% Übergangsformen; $^{1}/_{2}$% Mastzellen.

Der Befund der Drüsen und der Milz entspricht der Sternbergschen Form.



Erythema bulloeum in mehreren Nachschüben; dann plaqueartige Infiltrate, gemischt mit bullösen und vesikulösen (pemphigoiden) Formen.

Der histologische Befund ist der gleiche, wie der gewöhnliche bei den Fällen von Pemphigus bullosus.

Hecht II. Polyadenitis (bei der histologischen Untersuchung Befund von Sternbergschen Formen).

Tumor der Wange (?). Prurigo Typus Dubreuilh.

Taylor. Morbus Hodgkins.

Haut diffus hart, verdickt, ichthyosiform mit Abschuppung (ausgesprochener am Abdomen).

Bärmann. Morbus Hodgkins. Blut normal.

Intensiver diffuser Pruritus. Ekzematoide, trockene Plaques an den Schenkeln und am Gesäße.

Bromson. Morbus Hodgkins. Blut normal.

Diffuse Verdickung der Haut und ekzematoide (seborrhoide) Plaques.

Bei all diesen Beobachtungen ist es die anscheinend banale Hauteruption, welche durch ihre Ausdehnung oder durch die verursachte Belästigung die Aufmerksamkeit des Patienten auf sich zieht und ihn veranlaßt, sich untersuchen zu lassen; erst eine weitere Untersuchung deckt die eigentliche Basis des krankhaften Prozesses auf. So ist es manchesmal ein Pruritus ohne sichtbare Grundlage, welcher den Kranken schwere Störungen verursacht und sie zu einer symptomatischen Behandlung veranlaßt. Dies war auch in den Beobachtungen der Fall, die ich jetzt beschreiben und mit Bemerkungen versehen will.

Fall IV. G. Maria, 32 Jahre alt, Wäscherin, verheiratet, wohnhaft zu Pavia.

Väterlicherseits hereditäre tuberkulöse Belastung: Zwei Onkel und ein Bruder des Vaters starben an Tuberkulose. Hingegen ist keine neoplastische Belastung vorhanden.

Keine wesentliche Erkrankung in der Kindheit; Anämie in der Pubertätsperiode; später immer regelmäßige Menstruation. Bis zur Verehelichung (22 Jahre) litt die Patientin an keiner Krankheit; eine normale Gravidität mit febrilem Puerperium; das Kind lebt und ist gesund.

Seit zwei Jahren leidet die Kranke ohne sichtbare Ursache an allgemeiner Schwäche; in der Folge trat diffuser Pruritus auf, und gleichzeitig wurden beiderseitige supraklavikulare Lymphdrüsenschwellungen bemerkt. Der Pruritus, das Volumen der Drüsen und die allgemeine Schwäche sind drei Erscheinungen, welche sozusagen miteinander gleichen Schritt halten; sie erfahren eine Zunahme oder eine Verminderung, die teilweise unerklärlich ist, teilweise mit verschiedenen zufälligen Ursachen in einem Zusammenhange steht (Strapazen, Menstruation; im letzteren Falle tritt die Zunahme konstant ein).



Es besteht kein Fieber; die Haut ist beträchtlich pigmentiert worden, ausgesprochener dort, wo auch der Pruritus intensiver ist (Hals, Glieder, Flanken). Seit einiger Zeit besteht morgens etwas Husten mit spärlichem katarrhalischen Auswurfe (Kochsche Bazillen negativ).

In der rechten Achselhöhle Anhäufung von Drüsen, die fibrös hart, glatt, schmerzlos sind, untereinander und mit den darunter- und darüberliegenden Geweben nicht zusammenhängen, sich sehr gut bewegen lassen und isoliert sind; in den Supraklavikulargruben sind die Drüsen in Form einer großen Traube angeordnet und reichen bis zur Regio mastoidea hinauf (insbesondere rechts); vereinzelte geschwollene Drüsen in inguine.

Die inneren Organe weisen nichts besonders Bemerkenswertes auf. Zeichen von Herzschwäche anämischen Charakters: Splenomegalie von akutem Typus; diffuse, katarrhalische Bronchitis. Tuberkulöse Kutireaktion positiv.

Es wird eine subkutane Injektion von 2 *mg* Tuberkulin gemacht; positive Allgemeinreaktion, keine lokale Reaktion, weder an den Drüsen, noch an den Lungen.

Harnbefund normal; keine Benz-Jonesschen Körper.

Blutbefund: Hämoglobin 60; rote Blutk. 3,000.000; weiße Blutk. 8000 (neutroph. Polynukl. 65%; eosinoph. Polynukl. 8%; kleine Mononukl. 5%; große Mononukl. 10%; Lymphozyten 12%).

Zu diagnostischen Zwecken wird eine supraklavikuläre Drüse rechterseits entfernt. An der Schnittfläche dieser Drüse treten rundliche, hellere Zonen hervor, welche über die Schnittfläche hinausragen und anscheinend voneinander getrennt und zusammengepreßt werden durch kompakte Ringe von hartfibröser Konsistenz, die ihren Ursprung in dem inneren Fachwerk der von der Kapsel stammenden Faszie haben.

Die an einem Partikel des Drüsenmateriales vorgenommene Untersuchung zum Nachweise des Tuberkelbazillus mittels der gewöhnlichen oder mittels der neuen Antiforminmethode gibt negative Resultate. Während ein Teil der Drüse zum Zwecke histologischer Untersuchung konserviert wird, wird der andere einem Meerschweinchen eingeimpft (Gewebsfragmente in das subkutane Gewebe des Schenkels). Einen Monat nach der Einimpfung wird eine leicht geschwollene rechtsseitige Inguinaldrüse exzidiert; die histologische Untersuchung zeigt einen Zustand subakuter Entzündung gewöhnlicher Natur in den Lymphdrüsensinus, aber kein Zeichen, das für eine tuberkulöse Form sprechen würde. Zwei Monate später wird eine linksseitige Inguinaldrüse entfernt: Histologisch kein spezifischer Befund; die Untersuchung auf Kochsche Bazillen an beiden Drüsen negativ. In beiden Fällen wurde ein zweites Meerschweinchen mit dem Drüsenmateriale vom ersten geimpft, ohne daß man irgendeine spezifische Reaktion erhalten hätte. Das erste Meerschweinchen wird drei Monate nach der Impfung getötet: Die Untersuchung der inneren Organe zeigt bemerkenswerte Veränderungen an den Lungen. (Siehe später.)

Die Kranke wird einer intensiven Arsenbehandlung mittels intra-

muskulärer Injektion von 50 *cg* 606 Ehrlich-Hata unterzogen. Die Behandlung hat eine beträchtliche Besserung des Allgemeinbefindens zur Folge, Gewichtszunahme, Verminderung des Pruritus und leichte Rückbildung der Drüsenpakete; die Blutuntersuchung ergibt nur eine leichte Verringerung der Eosinophilie und Zunahme der neutrophilen Polynukleären. Aber nach ungefähr zwei Monaten relativen Wohlbefindens nehmen die Erscheinungen allgemeiner Depression, Müdigkeit und Appetitlosigkeit wieder zu; der Pruritus setzt mit größerer Intensität wieder ein, und die Drüsenschwellungen treten in eine Periode rapiden Wachstums. Es wird wieder die Behandlung mit 606 versucht, von welchem diesmal endovenös 0·4 *g* injiziert werden, ohne aber eine bemerkenswerte Besserung zu erzielen.

Dezember 1911 bis Januar 1912. Beträchtliche Vergrößerung der bereits geschwollen gewesenen Drüsenpakete; Adenitiden gleichen Charakters treten am Halse und in den Supraklavikulargruben auf. In inguine nichts: im Abdomen keine Drüsen tastbar. Großer Kräfteverfall. Intermittierendes Fieber (abends 38·5), spärlicher Auswurf. Der Pruritus ist intensiv, aber weder beständig, noch auch gleichmäßig, wenn er auftritt. Er fehlt konstant in den Perioden der Hyperthermie, tritt meistens in heftigen Anfällen, fast rhythmisch in jenen Perioden auf, welche der stärksten Verdauungstätigkeit entsprechen, und ist immer von profusestem Schweißausbruche und einem Zustande hochgradiger nervöser Erregung begleitet.

Pruritus und Schweißausbruch beginnen an den Handflächen und ergreifen, an den Armen emporsteigend, die Achselhöhlen, Thorax und Hals. Auf der Haut der Arme, des Halses und des Thorax bemerkt man, abgesehen von den Kratzeffekten, Zonen intensiver Pigmentation, vorgeschrittener Lichenifikation, mit ausgesprochen netzartigem Aussehen und hie und da Bildung von beträchtlichen Gruppen deutlich elevierter Papeln.

Blut. Verminderung der mononukleären Formen, insbesondere der Lymphozyten (6—7%); relative Vermehrung der Polynukleären, insbesondere der eosinophilen (12%), am ausgesprochensten während der Anfälle von Pruritus mit Schweißausbruch. Bemerkenswert ist das Auftreten von seltenen Formen neutro- und azidophiler Myelozyten.

Therapie: Eine Reihe von Jodinjektionen nach Durante wird gut vertragen.

Röntgenbestrahlung der Lymphdrüsengruppen am Halse.

Februar. Abnahme der Drüsenpakete. Sehr geringe Erscheinungen eines feuchten Katarrhs der Lungen; ausgesprochene Erscheinungen einer Bronchienkompression (wahrscheinlich durch die peribronchialen Drüsengruppen). Infolge dieser Kompression Anfälle von krampfartigem Husten und Erstickungsgefahr. Allmähliche Zunahme der Atembeschwerden.

März. Tod durch Erstickung.

Pathologisch-anatomischer Befund. Rechtsseitige supraklavikuläre Lymphdrüse. Gleich zu Beginn der Unter-



suchung fällt eine beträchtliche Hypertrophie des Bindegewebes auf. Sehr starke fibröse Bündel setzen die Kapsel zusammen, welche das Drüsengewebe vollständig und gleichmäßig von allen Seiten umgibt; ebenfalls sehr starke fibröse Septen dringen, von der Kapsel ausgehend, in die Tiefe der Drüse und teilen sie in verschiedene Zonen, welche sie scharf in Form von Ringen oder Bändern umgeben. Diese Zonen von verschiedener Größe — im allgemeinen kleiner, rundlich und gleichmäßiger im kortikalen Teile, größer, unregelmäßiger und weniger scharf begrenzt im inneren Anteile der Drüsen — haben ein kontinuierliches, an der Peripherie etwas dichteres fibröses Bindegewebsnetz; in den anderen Teilen, wo die zelligen Elemente vorherrschen, besteht nur ein diffuses und sehr zartes Fibrillennetz, und dieses Netz fehlt vollkommen im Innern der Zonen, wo nur zellige Elemente von verschiedener Art und Anordnung und verschieden gutem Erhaltungszustande vorhanden sind. Man begreift, daß durch all diese Momente die ursprüngliche Struktur der Drüse hochgradig verändert wird und bei dem verschiedenartigen Anblick, den die kortikalen und medullären Zonen der Drüse bieten (Follikel und Lymphstränge, follikuläre und kavernöse Sinusse), nur undeutlich erkennbar ist.

Die Zellelemente sind mannigfach und sehr verschieden von jenen, welche normalerweise das lymphoide Gewebe bilden. Abgesehen von einer beträchtlichen Zahl von Elementen, die den normalen lymphozytoiden Zellen vollkommen ähnlich sind, beobachtet man:

1. Mononukleäre Elemente von lymphoidem Typus, aber größer als die gewöhnlichen Lymphozyten, mit einem weniger chromatinreichem Kerne und reichlichem, homogenem, basophilem Protoplasma; eine gewisse Anzahl von diesen Zellen befindet sich im Zustande der Karyokinese.

2. Polygonale, kubische und rundliche epithelioide Elemente, reich an blassem, fein granuliertem Protoplasma, mit großem, rundlichen Kerne.

3. Ähnliche, aber umfangreichere, rundliche, blasse, bläschenartige Elemente mit einem kleinen, zentralen, intensiv gefärbten Kerne.

4. Elemente von unregelmäßiger Form und veränderlichem, aber stets beträchtlichem Volumen; oval, racketartig, polygonal oder mit gelappten Umrissen, auch mit Fortsätzen, sind diese Formen besonders dadurch charakterisiert, daß sie eine sehr große Kernmasse besitzen, von der sich schwer sagen läßt, ob es sich um einen höckerigen oder um einen in Knospung begriffenen Kern handelt, oder um mehrere (2—6) eng aneinander gerückte Kerne.

5. Seltene Riesenelemente mit großem, zentralem, meistens einzigem Kerne.

6. Zahlreiche Fibroblasten von länglicher Form, reich an fibrösem Protoplasma, mit blassem, voluminösem, ovalem Kerne.

7. Eine beträchtliche Zahl von Polynukleären mit neutrophilen, und eine außergewöhnlich große Zahl von Polynukleären mit azidophilen Granulis, mit denselben charakteristischen Merkmalen wie jene, denen man im zirkulierenden Blute begegnet.



8. Granulierte Mononukleäre mit azidophiler Reaktion (azidophile Myelozyten? lokaler Ursprung?).

9. Zahlreiche Plasmazellen.

Hinsichtlich der Verteilung dieser verschiedenen Elemente, ihrer gegenseitigen Lagerung und ihrer Lagerung im Verhältnis zum Bindegewebe wollen wir vor allem bemerken, daß man verschiedene Bilder erhält, je nachdem man die größeren, besonders in den zentralen Teilen der Drüse gelegenen Parenchymzonen betrachtet, oder jene kleineren, regelmäßigeren, rundlichen, welche an der Peripherie der Drüsen gelegen sind (und den Lymphfollikeln entsprechen).

A. In den größeren Zonen haben wir eine Mannigfaltigkeit von Bildern, die auf drei Grundtypen zurückgeführt werden können:

1. Gebiete, die an Bindegewebsfasern reich sind, welche entweder isoliert oder zu kleinen Bündeln vereint und in parallelen Reihen angeordnet sind, zwischen denen in Längsreihen angeordnete Zellelemente sich befinden: Diese letzteren werden repräsentiert von lymphozytoiden und von azido- und neutrophilen polynukleären Zellen, von denen bald die ersteren, bald die letzteren überwiegen, wozu sich noch hie und da einige epithelioide und Plasmazellen gesellen. Die Zahl der azidophilen Zellen ist zuweilen wirklich außerordentlich groß, und hie und da beobachtete man wahre Haufen, welche die Bindegewebsfasern auseinander drängen. Einige dieser azidophilen Elemente sind mononukleär (azidophile Myelozyten?).

Diese fibro-zellulären Streifen nehmen manchmal, anstatt ihre regelmäßige Anordnung in parallelen Linien einzuhalten, eine charakteristische Anordnung in Form von einfachen oder komplizierten Wirbeln an, indem sie sich um ein oder mehrere Zentren herumdrehen, die von kleinen Blutgefäßen oder Lymphsinussen gebildet werden, welche an lymphoiden Elementen reich sind.

2. Gebiete, in welchen das fibröse Bindegewebselement sehr spärlich ist oder fehlt, und welche eingenommen sind von kompakten und voluminösen Zellanhäufungen; die Zellen sind im wesentlichen lymphozytoide, epithelioide und jene charakteristischen Elemente mit höckerigen Kernen, welche unter Nr. 4 beschrieben sind; bald sind diese verschiedenartigen Elemente in unregelmäßiger Weise vermischt, bald beobachtet man lymphoide oder epithelioide Knötchen und Streifen, die deutlich voneinander getrennt und in konzentrischen Linien angeordnet sind.

Die azidophilen Elemente sind hier eher spärlich und verstreut; es fehlen Plasmazellen.

3. Gebiete, welche von aus Zellen bestehenden Knötchen eingenommen werden, in denen man einen progressiven Degenerationsprozeß wahrnimmt. An der Peripherie beobachtet man einen geschlossenen, kompakten, fibrösen Begrenzungsring; gegen das Zentrum vorrückend, sehen wir eine Zone von lymphoiden und epithelioiden Elementen mit einer beträchtlichen Zahl von neutrophilen und azidophilen Polynukleären in ziemlich gut erhaltenem Zustande. Aber noch weiter gegen das



Zentrum zu vermehrt sich die Zahl der Polynukleären, insbesondere der eosinophilen, und gleichzeitig verlieren allmählich die lymphoiden und epithelioiden Elemente die Schärfe ihrer Umrisse, reagieren schlecht auf die Farbstoffe (Pyknose), bis sie sich nach und nach in ein körniges Gewebstrümmerfeld verwandeln, mit homogenen, hyalinen Zonen, die von einer Art groben Retikulum durchzogen sind; das Ganze weist eine intensive azidophile Reaktion auf, Riesenzellen fehlen gänzlich; am resistentesten gegen den entzündlich-degenerativen Prozeß erweisen sich die Kerne der polynukleären Infiltrationszellen. Nur an der Peripherie dieser Gebiete sind gut erhaltene Gefäße sichtbar.

B. In den gut begrenzten, rundlichen Zonen, welche besonders an der Peripherie der Drüsen gelegen sind, beobachtet man eine in den Hauptlinien konstante und außerordentlich interessante Anordnung.

1. Die Begrenzung des Gebietes wird konstant von einer starken, aus Bindegewebsfasern bestehenden, an Blutgefäßen ziemlich reichen Hülle gebildet; zwischen den Fasern beobachtet man wenige zellige Elemente, besonders Fibroblasten, azidophile Polynukleäre und Plasmazellen.

2. Im Inneren dieser Zonen bemerkt man eine zweite, große, regelmäßige, helle Zone, die vollständig von epithelioiden Elementen, den Elementen mit höckerigem Kerne Nr. 4 und von den großen Elementen mit Riesenkernen Nr. 5, eingenommen wird; hier beobachtet man kaum eine Andeutung eines sehr lockeren und unvollständigen fibrillären Retikulums; nie fehlen gut erhaltene, offene Gefäße.

3. Der zentrale, mehr oder weniger ausgedehnte Kern des Gebietes wird endlich vollkommen von einem kompakten Haufen dichtgedrängter, lymphozytoider Elemente eingenommen; kaum eine Spur eines Retikulums ist nachweisbar; selten beobachtet man Karyokinesen in diesen Elementen; Riesenformen fehlen vollständig; konstant beobachtet man — auch im Inneren dieser lymphoiden Anhäufungen — das Vorhandensein kleiner, gut erhaltener, offener Gefäßchen, die unversehrte rote Blutkörperchen enthalten. Man kann leicht sehen, wie diese Gefäße, von der fibrösen peripheren Zone ausgehend, radiär die epithelioide und die lymphozytoide Zone durchsetzen, und den zentralen Anteil der letzteren erreichen.

Klinisch betrachtet, beobachten wir also, wie in einem Organismus, der hereditär für Angriffe von seiten des Tuberkelbazillus prädisponiert ist, aus unbekannter Ursache und in heimtückischer Weise ein reaktiver Drüsenprozeß sich etabliert, von chronischem, nicht fieberhaftem und nicht schmerzhaftem Verlaufe, mit Perioden spontaner Progression und Regression. Dieser Prozeß führt zu einer allmählichen, indurativen Schwellung der betroffenen Drüse und übt eine Rückwirkung auf den ganzen Organismus aus, indem er einen fortschreitenden allgemeinen Verfall, einen echten Intoxikations-



marasmus verursacht. Als akzessorisches Phänomen sehen wir eine, von keinen besonderen Läsionen begleitete pruriginöse Reaktion des Integuments. Der Blutbefund schließt jede bekannte Form lymphoider oder myeloider Leukämie aus und ergibt außer einer leichten Reizung zur Produktion mononukleärer Elemente und ihrer Einschwemmung in den Kreislauf, eine starke Überproduktion von Zellen, die mit azidophilem Materiale beladen sind.

Pathologisch-anatomisch betrachtet, besteht der Drüsenprozeß, während er jede Art leukämischer Reaktion ausschließt, einerseits in einer sehr intensiven Hypertrophie des fibrösen Gewebes, andererseits in einer doppelten Zellenreaktion: 1. Bildung einer Art von lympho-epithelioiden Granuloms und Tendenz zu teilweisen Degenerationserscheinungen; 2. intensive polynukleäre Reaktion, vorwiegend aus Zellen mit azidophilen Granulis bestehend. Es ist dies ein kompliziertes Bild, das in keine der bekannten neoplastischen oder granulomatösen Formen mit absoluter Sicherheit eingereiht werden kann, aber sich offenbar wegen der ersten Reaktion dem Bilde der fibroepithelioiden Lymphdrüsentuberkulose nähert; wegen der zweiten Reaktion einem gewöhnlichen akut entzündlichen Prozesse.

Welches die Bedeutung und die Funktionen des Bindegewebes, und was das letzte Schicksal der granulomatösen Elemente und der polynukleären Reaktion ist, läßt sich nicht feststellen.

Pathologisch-anatomische Untersuchung der Lunge des mit Drüsenmaterial geimpften Meerschweinchens. Makroskopisch beobachtet man sowohl an der Oberfläche, als auch im Inneren der Lunge zahlreiche kleine Knötchen, welche kaum punktförmig oder linsengroß, von schmutziggelber Farbe, ziemlich weicher Konsistenz, aber nicht miteinander verschmolzen sind. Mikroskopisch begegnet man diffusen, leichten und deutlichen, charakteristischen, gut begrenzten Veränderungen. Die ersteren bestehen in einer spärlichen, lymphozytären, unregelmäßig um die Gefäße und entlang der Septen verteilten Infiltration; die letzteren werden gebildet von zirkumskripten rundlichen oder ovalen Knötchen, die aus kompakten interalveolären oder peribronchialen Anhäufungen zelliger Elemente, welche meistenteils dicht um ein kleines Gefäß gruppiert sind. Diese Elemente sind im wesentlichen kleine lymphozytoide Zellen, die jenen des Blutes ähnlich sind; hiezu gesellen sich umfangreichere, basophile mononukleäre und einige azidophile polynukleäre Elemente; spärliche, verstreute plasmatische Zellen. Um die



großen Bronchien herum kann man weite Zonen finden, die fast ununterbrochen von solchen perivasalen und interstitiellen Anhäufungen infiltrativer Zellen bedeckt sind, wodurch Kompressionserscheinungen und teilweise Desorganisation der Bronchien selbst entstehen; keine Anzeichen von käsiger Nekrose oder irgendeiner Verschmelzung dieser Knötchen; es fehlen epithelioide und Riesenzellen. (Die Suche nach Kochschen Bazillen — sowohl nach der Methode Ziehl-Nelson, als auch nach der Methode Gram-Much — bleibt konstant negativ.)

Histologischer Befund eines zu Lebzeiten an der Beugeseite des rechten Ellbogengelenkes, an der Grenze zwischen Ober- und Unterarm entnommenen Hautstückes. An der Epidermis bemerkt man eine Hypertrophie sämtlicher sie zusammensetzender Zellschichten. Es besteht eine hochgradige Hyper- und Parakeratose; das Stratum granulosum ist an einigen Punkten stark verdickt, und zwar ganz besonders an den Mündungen der Schweißdrüsen; die interpapillären Zapfen sind sehr lang, ohne verdünnt zu sein; im Stratum basale sieht man eine große Zahl von Karyokinesen; die Melanoblasten sind sehr zahlreich, mit sehr stark entwickelten Fortsätzen versehen und an Pigment sehr reich. Das Derma erscheint im allgemeinen sehr kompakt, aus starken Bindegewebsbündeln zusammengesetzt, ohne eine Spur von Degeneration oder Zerfaserung des dieselben zusammensetzenden Gewebes; diffus über alle Schichten des Derma verbreitet, beobachtet man Infiltratansammlungen von wesentlich perivasalem Sitze, die meistens der Verteilung des Blutgefäßnetzes folgen und besonders in der oberen Schichte des Derma — also im Gebiete des Rete subpapillare — und entlang den Papillargefäßen dichter werden. Meistenteils überschreitet dieses Infiltrat die dermo-epidermische Grenze nicht, aber an einigen Punkten, wo umfangreichere und kompaktere Zellanhäufungen bestehen, erreichen die infiltrierenden Elemente das Stratum basale, greifen es an, überschreiten es und dringen bis über das Stratum spinosum hinaus vor.

Dieses Infiltrat besteht zu fast gleichen Teilen aus lymphoiden und aus neutrophilen, polynukleären Zellen, vielleicht mit geringem Überwiegen der ersteren; hiezu gesellen sich sehr seltene eosinophile Polynukleäre und seltene Mastzellen; vollkommenes Fehlen von plasmatischen Zellen.

Sehr ausgesprochen ist hingegen die fibroblastische Reaktion in Form von Bündelchen junger Bindegewebszellen, insbesondere in der Umgebung der Gefäße; diese letzteren sind von einer zusammenhängenden Schichte geschwollener Endothelien ausgekleidet, welche das Gefäßlumen beträchtlich einengen.

Keine Spur von Hämorrhagien. Die Hautchromatophoren sind sehr zahlreich, umfangreich und mit Pigment stark beladen, insbesondere in der Umgebung der subpapillären und papillären Gefäße. Die elastischen Fasern erscheinen, ohne besondere Deformationen, Veränderungen oder Verlagerungen darzubieten, in bezug auf Zahl und Umfang beträchtlich



reduziert, insbesondere in der mittleren und oberen Schichte des Derma. Die Schweißdrüsen sind zweifellos hypertrophiert und im Zustande intensiver Tätigkeit. Die sezernierenden Tubuli erscheinen voluminös, ihre Wand stellenweise aus zwei, stellenweise aus mehreren, unregelmäßig übereinander gelagerten Zellschichten bestehend; die zentralen Zellen haben ein blasses Protoplasma, einen vakuolisierten Kern mit kompaktem, gleichmäßig sich färbendem Chromatin, das in Form eines Halbmondes oder eines mehrstrahligen Sternes zusammengezogen ist; die peripheren Zellen haben reichlicheres, stärker granuliertes Protoplasma und einen umfangreichen runden oder ovalen Kern, der diffus und gleichmäßig sich färbt, und grobe, verstreute, chromatische Granulationen.

Das Drüsenlumen erscheint an einigen Punkten durch die die Wände auskleidenden Zellmassen fast verlegt, an anderen Punkten dilatiert, fast zystisch; in diesem Falle beobachtet man im Inneren des Lumen Zellwucherungen, gleichsam wie papilläre Knospen. Die Zellen selbst erscheinen häufig geschwollen, unscharf begrenzt, oder einfach ins Innere des Tubulus hineinragend, oder direkt exfoliiert und frei im Lumen liegend. In den die sezernierenden Tubuli umkleidenden Zellen beobachtet man häufig Karyokinesen. Die Gefäße, welche den Schweißdrüsenknäuel umgeben und den Ausführungsgang bis zur Epidermis begleiten, sind fast in ihrer ganzen Ausdehnung von einem mäßigen, aus Lymphozyten und neutrophilen Polynukleären bestehenden Infiltrate umgeben. Die hypodermischen Läsionen beschränken sich auf spärliche Infiltrationsstreifen entlang den Septen der Fettzellenläppchen und um die Gefäße herum; bemerkenswert sind hingegen ausgesprochene Zeichen obliterierender Endarteritis an den Wänden eines großen hypodermischen Gefäßes, welche zu einer hochgradigen Verengerung des Gefäßlumens geführt haben.

Fall V. N. N., Landmann, 50 Jahre alt. Nach genauen anamnestischen Erhebungen scheint es, daß man jede tuberkulöse, syphilitische und neoplastische erbliche Belastung ausschließen kann. Die Eltern starben in hohem Alter; von drei Brüdern starb einer an einer akuten Erkrankung, zwei leben und sind gesund; nichts Bemerkenswertes in den Seitenlinien. Er gehört einer Familie an, die seit Generationen in den Kampagnen und Reisfeldern der Provinz Pavia arbeitet, in einer stark malarischen Gegend.

Seit Kindheit arbeitete Patient in den Feldern und ertrug mit Leichtigkeit die Mühen des bäuerlichen Lebens. Er scheint an keiner schweren Krankheit gelitten zu haben und auch der Infektion mit Malaria entgangen zu sein. Einzig bemerkenswert ist, daß er in früheren Zeiten an gastrointestinalen Störungen gelitten hat, die jedoch von leichter Natur und kurzer Dauer waren (Appetitlosigkeit, Übelsein, Leibschmerzen, leichte Diarrhoe); im übrigen immer normales Befinden. Litt an keiner venerischen Erkrankung. Im Jahre 1890 heiratete er eine gesunde Frau, von der er 4 Kinder hat, die rechtzeitig geboren und gesund sind.

Im Jahre 1895 traten, ohne daß irgendeine akute allgemeine oder



lokale Entzündung oder eine Verletzung vorausgegangen wäre und ohne sonst einen Grund, auf welchen die Erscheinung zurückgeführt werden könnte, Drüsenschwellungen in den Achselhöhlen auf, die, anfangs mäßig groß, dann rapid (in etwa 14 Tagen) die Größe eines Hühnereies und darüber erreichten, so daß Patient mechanisch im Gebrauch seiner Arme behindert war. Kein Allgemeinsymptom, keine spontanen lokalen Schmerzen, nur auf Druck sind die Drüsen leicht schmerzhaft. Ein Arzt öffnete eine der Drüsen, wobei, wie es scheint, reines Blut, ohne Beimengung von Eiter sich entleerte. Sowohl diese eröffnete, als auch die andere, nie einer Behandlung unterzogene Drüse bildeten sich in wenig mehr als einem Monate bis zu fast normalem Volum zurück; auch in dieser Periode vollkommenes Fehlen von subjektiven allgemeinen oder lokalen Symptomen. Bis zum Jahre 1902 bemerkte der Patient nichts Besonderes mehr an seinem Lymphdrüsensystem. In diesem Jahre (kurz nachdem er eine heftige Kontusion ohne Kontinuitätstrennung der linken Schulter erlitten hatte, welche für lange Zeit die Funktion des Armes beeinträchtigte) trat ein Wiederaufflackern der hyperplastischen Erscheinungen an jenen Drüsen auf, welche 7 Jahre früher betroffen gewesen waren, mit denselben Merkmalen, aber mit viel geringerer Intensität, wiederum mit spontaner Rückbildung.

1905. Der Kranke beginnt ein Paket geschwollener Lymphdrüsen in der linken Supraklavikulargrube zu bemerken; die Drüsen sind hart, beweglich, schmerzlos, nehmen ziemlich langsam an Größe zu. Einige Monate später treten analoge Formen in der rechten Supraklavikulargrube auf, jedoch in viel geringeren Dimensionen und mit sehr beschränkter Tendenz zur Volumszunahme. Allgemeinzustand gut; keine Fiebererscheinungen.

1906. Der Kranke beginnt ein allgemeines Hautjucken zu bemerken, das immer lästiger wird. Schwächer während des Tages und bei kühler Temperatur, wird es nachts und bei hoher Temperatur intensiv; selten sind Perioden, wo das Jucken vollständig aufhört, und es veranlaßt den Patienten zu beständigem Kratzen, was ihn nachts im Schlafen, und tags in seiner Arbeit stört. Allgemeinzustand gut.

1907. Während die Volumszunahme der supraklavikulären Drüsen anhält, treten wieder beträchtliche Adenitiden in den Achselhöhlen auf, stärker linkerseits, ferner werden Drüsenschwellungen in der linken Zervikalgegend sichtbar, immer von gleicher Beschaffenheit, von keinen Allgemeinerscheinungen begleitet. Die Drüsen zeigen in ihrer Entwicklung deutliche Perioden des Stillstandes, auch der Rückbildung, ohne daß man in irgendeiner Weise auf sie einwirken würde. Der Pruritus bleibt intensiv.

April 1907. Die Supraklavikular- und laterale Zervikalregion tritt linkerseits gleich auf den ersten Blick stärker hervor als auf der anderen Seite, als wäre die Haut von einem großen Tumor von unregelmäßig dreieckiger Form emporgehoben, mit der Basis auf der Klavikula und dem Scheitel etwas unterhalb der Spitze des Warzenfortsatzes. Die Haut



ist normal gefärbt, zeigt dieselbe Temperatur wie in anderen Gegenden, ist beweglich und leicht in Falten abhebbar. Unter der Haut tastet man eine große Anzahl von Lymphdrüsen von ovaler oder länglicher Form, von Bohnen- bis Taubeneigröße, fibroelastischer (bei allen gleicher) Konsistenz, sehr beweglich unter der darüber befindlichen Haut und über den darunter befindlichen Geweben, zueinander meistens in sehr loser Beziehung stehend, nur hie und da aneinandergelagert und zusammengedrängt, ohne jedoch zu einer kompakten Masse verschmolzen zu sein; sie sind weder spontan noch beim Betasten schmerzhaft. Ähnliche Formen von Adenitiden bemerkt man in den Achselhöhlen beiderseits, links jedoch beträchtlicher; Drüsen mit sehr leichter Hypertrophie in der rechten Supraklavikular- und Zervikalgegend.

Die tastbaren Drüsen der anderen Körperregionen zeigen keine ausgesprochenen hypertrophischen Erscheinungen.

Obgleich der immer starke Pruritus über die ganze Haut verbreitet ist, so ist er doch am intensivsten an der Beugeseite der unteren und oberen Extremitäten, am Beckengürtel und am Halse. Die Haut zeigt dort, wo der Pruritus intensiver ist, abgesehen von sekundären Kratzeffekten, einen Zustand ziemlich stark ausgesprochener Lichenifikation; abgesehen von diesen Stellen, bewahrt die Haut ihre normale Beschaffenheit in bezug auf Farbe, Dicke, Elastizität; man merkt keine Störungen der taktilen, der Schmerz- und der thermischen Sensibilität; Muskelsinn gut erhalten. Die sichtbaren Schleimhäute normal; keine Veränderung an den Tonsillen.

Die genaue Untersuchung des Skelettes, der inneren Apparate und Organe ergibt nichts Bemerkenswertes, abgesehen von einem Milztumor, der nach oben bis zur achten Rippe, nach unten bis zum Rippenbogen reicht, ohne ihn zu überschreiten; der Kranke klagt über ein lästiges Gefühl von Schwere in dieser Gegend; keine Schmerzhaftigkeit, auch nicht auf Druck.

Der Allgemeinzustand des Patienten bleibt gut; er, der immer seinen Feldarbeiten oblag, hätte sich nicht an uns gewendet, wenn nicht der so heftige Pruritus aufgetreten wäre. Alle seine Funktionen sind gut erhalten geblieben und bleiben es auch in der ersten Periode seines Aufenthaltes in der Klinik. Urin wird in normaler Menge und Beschaffenheit entleert. Die Temperatur ist ebenfalls immer in normalen Grenzen geblieben. Die dreimal in Zwischenräumen von je 14 Tagen vorgenommene Blutuntersuchung ergab folgende Befunde:

1. Untersuchung: Rote Blutk. 4,800.000; weiße Blutk. 7000; Hämoglobin 65; neutroph. Polynukl. 75%; eosinoph. Polynukl. 15%; kleine Mononukleäre 8%; große Mononukleäre 2%.

2. Untersuchung: Rote Blutk. 4,500.000; weiße Blutk. 10.000; Hämoglobulin 70; neutroph. Polynukl. 70%; eosinoph. Polynukl. 17%; kleine Mononukleäre 10%; große Mononukleäre 3%.

3. Untersuchung: Rote Blutk. 4,400.000; weiße Blutk. 12.000; Hämo-



globulin 70; neutroph. Polynukl. 65%; eosinoph. Polynukl. 20%; kleine Mononukleäre 10%; große Mononukleäre 5%.

Unter den weißen Blutkörperchen findet man keine normale Form; kein weißes Blutkörperchen mit basophilen Granulationen, keine Spur von mononukleären Knochenmarkelementen.

Die nacheinander verwendeten gewöhnlichen Antipruriginosa haben dem Kranken zeitweilig eine kleine Erleichterung verschafft, wurden aber schließlich alle verlassen, weil wirkungslos. Es wurde eine Arsenkur eingeleitet, zu welcher Atoxyl verwendet wurde, mit einer Dosis von 20 *cg* beginnend und allmählich bis 50 *cg* ansteigend. Zweimal mußte die Kur wegen verschiedener Störungen unterbrochen werden, über welche der Kranke klagte, u. zw.: Kopfschmerzen, Leibschmerzen, Diarrhoe, allgemeines Übelbefinden, schließlich abundante Schweiße, insbesondere während des Tages, und rheumatoide Schmerzen. 14 Tage nach ihrem Beginne wird die Kur definitiv abgebrochen. Die Milz hat die oben angeführten Dimensionen behalten; die Drüsen zeigten während dieser Periode Schwankungen in ihrem Umfange, indem sie einmal ziemlich rapid zunahmen, dann wieder stehen blieben, endlich beträchtlich zurückgingen; im ganzen bemerkt man, insbesondere bei den Zervikal- und Axillardrüsen, eine deutliche Verminderung des Volumens, welche von einer Zunahme der Konsistenz begleitet ist, die geradezu fibroid geworden ist. Die letztere Erscheinung ist auch an den Supraklavikulardrüsen zu konstatieren, aber weniger stark ausgesprochen und mit starker Tendenz der verschiedenen Drüsen zu massiger Anhäufung; ja eine Gruppe von mehreren dieser Drüsen ist fast zu einem großen Knoten verschmolzen, der wenig beweglich ist und in dem die verschiedenen Drüsen nur mit Mühe voneinander abzugrenzen sind.

Zu diagnostischen Zwecken wird die Kutireaktion und die Ophthalmoreaktion mit Tuberkulin ausgeführt, ferner werden 1—3 *mmg* Alttuberkulin Koch subkutan injiziert; alle drei Proben fallen negativ aus. Ferner wird, ebenfalls zu diagnostischen Zwecken, aus der linksseitigen Supraklavikulargruppe eine walnußgroße Drüse entfernt, die scharf begrenzt, leicht isolierbar und von fibröser Konsistenz ist; ein Teil der Drüse dient zu histologischer Untersuchung, der Rest zur Impfung eines Meerschweinchens. Das Versuchstier gibt während vielmonatlicher Beobachtung kein Zeichen einer Reaktion.

Dies der Zustand des Patienten zur Zeit, als er freiwillig die Klinik verließ (Mai 1907). Wir sahen ihn ungefähr drei Monate später wieder. Sein Zustand war fast unverändert, der heftige Pruritus hielt an, die Drüsen zeigten noch immer Tendenz zur Verhärtung; eine gewisse Schwellung der Inguinaldrüsen wurde konstatiert, der Allgemeinzustand hatte sich in leichter Weise verschlechtert. Seither wurde der Kranke nicht wiedergesehen; er starb im Februar 1908, und ich konnte vom behandelnden Arzte nur einige Notizen über seine Lebenszeit erhalten. Der allgemeine Verfall nahm zuerst fast unmerklich, in den letzten 3 oder 4 Monaten aber rapid zu. Die Drüsenschwellungen schienen beiderseits,



sowohl in den anfangs, als auch in den später befallenen Gebieten, zugenommen zu haben. Es kam Fieber hinzu (über dessen Typus und Charakter ich indes keine hinreichenden Angaben erhalten konnte), Gefühl von Druck auf der Brust, Dyspnoe (wahrscheinlich infolge Kompression der Trachea durch Mediastinaldrüsentumoren), Leibschmerzen, Diarrhoe. Die Milzvergrößerung blieb beträchtlich; Haut- und Schleimhautblutungen scheinen gefehlt zu haben. Der Tod erfolgte im Marasmus.

Pathologisch-anatomische Untersuchung. Die entfernte Drüse erscheint beim Durchschneiden härter als normal, so daß die Klinge des Rasiermessers ein leichtes Knirrschen erzeugt und mit ihr dünne Gewebsschnitte erhalten werden können. Aber diese Verhärtung ist nicht gleichmäßig: Hie und da ragen über die Schnittfläche mehr oder weniger große Inseln weicheren Gewebes hervor, das so gleichsam dem Drucke zu entrinnen versucht, welcher auf dasselbe von den aus härterem Gewebe bestehenden Ringen oder Kreisen ausgeübt wird. Beim Darüberstreifen mit dem Messer erhält man mit Mühe eine spärliche Menge eines dicken, weißlichen Saftes; die mikroskopische Untersuchung desselben ergibt die Anwesenheit zahlreicher Stückchen fabrillären Bindegewebes, einzelne spindelförmige Zellen von fibroblastischem Typus, einzelne rote Blutkörperchen, eine mäßige Zahl von kleinen Mononukleären von lymphoidem Typus, ziemlich zahlreiche Zellen von epithelioidem Typus mit verschiedenen Merkmalen hinsichtlich der Größe, der relativen Menge des Protoplasmas, des Volums und der Form des Kernes, Merkmale, welche wir im folgenden eingehender beschreiben wollen.

Histologische Untersuchung. Die fibröse Kapsel ist beträchtlich verdickt; die von ihr entspringenden und in das Drüsengewebe sich versenkenden Septen sind zahlreich, sehr stark und bilden, indem sie sich in kleinere Septen spalten und miteinander unter verschiedenen Winkeln zusammentreffen, ein dichtes Netzwerk, dessen von Maschen begrenzte Zwischenräume von sehr verschiedener Größe sind. Das Bindegewebe erscheint, je nach der untersuchten Stelle, von verschiedener Beschaffenheit. In dem peripheren Anteile der Kapsel und im zentralen Anteile der gröberen Septen hat es den Typus reifen Bindegewebes mit homogenen Bündeln und wenigen länglichen Kernen: Diese Bündel teilen sich im inneren Teile der Kapsel und dort, wo die Septen mit dem eigentlichen Drüsengewebe in Berührung kommen, in eine große Anzahl verschieden großer Bündel, die aus mehr oder weniger starken Fasern bestehen, die ihrerseits sich auffasernd und in geschlängelte Fibrillen sich auflösend in das eigentliche Drüsengewebe eindringen, um dort die Maschen eines mehr oder weniger dichten Netzes zu bilden, in dessen Zwischenräumen die zelligen Drüsenelemente sich befinden. Die kleineren Bindegewebsbündel bestehen aus jüngerem Bindegewebe, welches an Kernen sehr reich ist, die als lange Fäden zwischen je zwei Fasern verlaufen und von einer schmalen Protoplasmazone umgeben sind. An einigen Stellen finden sich auch zahlreiche Fibroblasten, das sind spindelförmige Zellen mit einer großen Menge von Protoplasma und großen ovalen



Kernen. An den von der Kapsel und den Septen entferntesten Punkten kann man keine Bindegewebsfasern mehr nachweisen, und man findet nur zwischen den zelligen Elementen eine Bindesubstanz, die homogen ist oder eine leichte Tendenz zur Bildung von azidophilen Fasern hat, hie und da mit ovalen oder länglichen Kernen. Die verschiedenen Methoden, welche dazu dienen, degenerative Formen des Bindegewebes nachzuweisen, vermögen keinerlei Veränderungen, weder in den großen Bündeln, noch in deren Verzweigungen aufzudecken. Die Gefäße der Kapsel zeigen mäßig verdickte Gefäßwände, insbesondere in der Media, während die Intima — abgesehen von einer mäßigen Schwellung des Endothels — sich fast normal verhält; die Adventitia unterscheidet sich wenig von dem umgebenden Bindegewebe; keine Degeneration im Bindegewebe der Gefäßwand; geringe Verminderung des elastischen Gewebes. Die kleinen Gefäße der Substantia propria erscheinen stellenweise normal, stellenweise sind ihre Gefäßwände verdickt und bestehen aus mehreren Reihen junger Bindegewebszellen, die große Kerne und reichliches Protoplasma besitzen und sich in Linien und Bündelchen von Fibroblasten fortsetzen; hie und da sieht man neugebildete Gefäßchen. Die Bindegewebshypertrophie hat die charakteristische Struktur und Anordnung der Substantia propria der Lymphdrüse stark modifiziert; doch ist ein Teil des Schemas erhalten geblieben, dank dem Umstande, daß die Bindegewebshypertrophie von der Kapsel und den Septen ausgehend und entlang jenen Wegen sich ausbreitend, welche von den die Follikel, respektive die Follikelstränge umgebenden follikulären und kavernösen Sinussen bezeichnet werden dort, wo sie das präexistierende Gewebe nicht gänzlich ersetzt hat, in der kortikalen Zone der Drüse ziemlich große, rundliche und ovale, in der medullären Drüsenzone kleinere, zerstückelte, inselförmige Gewebszüge abgegrenzt hat, welche dem Sitze der Follikel, respektive der Follikelstränge der normalen Drüse entsprechen. Diese vom Bindegewebe freigebliebenen Zonen sind von einem Gewebe eingenommen, welches aus zelligen Elementen besteht, die teilweise den gewöhnlichen lymphoiden Elementen vollkommen ähnlich sind, teilweise anormale Formen darstellen. Unter den ersteren machen die kleinen lymphozytoiden Zellen den größeren Teil aus, und spärlich sind die lymphoiden Elemente von mittlerem und großem Umfange; diese bieten, insbesondere hinsichtlich der Kernstruktur nichts Abnormales. Unter den abnormalen Zellen muß man verschiedene Typen unterscheiden:

1. Polyedrische Elemente mit reichlichem, hellem, homogenem Protoplasma, rundem oder ovalem, an Chromatin wenig reichem Kerne (typische epithelioide Zellen); diese sind am zahlreichsten.

2. Elemente von gleichem Typus und gleichen Dimensionen wie die ersten, aber von ihnen dadurch unterschieden, daß sie entweder zwei Kerne enthalten, oder einen Kern, der an Chromatin besonders arm, fast bläschenartig ist.

3. Elemente, die den vorhergehenden ganz ähnlich, aber umfangreicher sind; einige von ihnen besitzen einen rundlichen oder ovalen



Riesenkern, der fast den ganzen Protoplasmakörper einnimmt; andere haben einen nierenförmigen oder unregelmäßigen, höckerigen, in Knospung begriffenen Kern.

4. Sehr umfangreiche Elemente mit drei oder vier im Zentrum der protoplasmatischen Masse beisammenliegenden Kernen; es fehlen ihnen einige von den Merkmalen der tuberkulösen Riesenzellen.

5. Spindelförmige Elemente, reich an Protoplasma, mit großem länglich ovalem Kerne, mit zerstreuten Chromatinkörnern (Fibroblasten).

6. Polynukleäre neutrophile und azidophile Elemente (wie die klassischen des Blutes). Die azidophilen sind sehr zahlreich, in Streifen, Reihen oder Gruppen angeordnet, insbesondere inmitten des fibrösen Gewebes und in den peripheren Zonen des fibroepithelioiden Gewebes.

7. Einige Mononukleäre mit azidophilen Granulationen.

Die Beziehung zwischen diesen verschiedenen Zellelementen und dem Bindegewebe hat nichts ausgesprochen Charakteristisches. Am häufigsten beobachtet man die Anhäufung von Lymphozyten entlang der inneren Kapselwand, entlang den Septen und zwischen den schmalen Bündeln von Bindegewebsfibrillen, während das fibrilläre Gewebe im allgemeinen zwischen den Zellen von epithelioidem Typus fehlt, welche gleichsam eingenistet oder in kleinen Gruppen in Höhlen angesammelt sind, die von der oben erwähnten fast homogenen Bindesubstanz (grobes Netz) begrenzt werden. Besondere Aufmerksamkeit verdient die Lage der verschiedenen Elemente zueinander. Auch hier besteht nicht überall ein präzises und konstantes Verhältnis zwischen den lymphozytären und den epithelioiden Elementen; in vielen Zonen werden die Ansammlungen von Lymphozyten oder die Stellen, wo sie zahlreicher sind (sie erscheinen auf dem gefärbten Gewebe als dunklere Maschen und Streifen), von Reihen und Gruppen epithelioider Zellen unterbrochen (welche im gefärbten Gewebe in ihrer Gesamtheit als blassere Streifen sich präsentieren); doch gibt es einige Lagerungstypen, die sich häufig wiederholen und genauer beschrieben werden müssen. In einigen Fällen (am häufigsten ist dies in der medullären Zone zu beobachten) bemerkt man eine sehr beträchtliche Anhäufung von Lymphozyten entlang der inneren Kapselwand und entlang den Bindegewebssepten in der Art, daß diese Elemente ausschließlich die periphere Zone der vom Bindegewebe freigelassenen Zwischenräume einnehmen, während der zentrale Teil dieser Zwischenräume vorwiegend von epithelioiden Elementen besetzt ist, ohne daß jedoch eine scharfe Grenze zwischen dem Sitze der beiden Zellarten bestünde, indem die einen in die periphere (Sinus cavernosus), die anderen in die zentrale (Strang) Zone der erwähnten Zwischenräume eindringen.

In anderen Fällen (und auf diese Anordnung, welche häufiger in der kortikalen Zone zu beobachten ist, möchte ich besonders aufmerksam machen) hat man folgende Anordnung: Der zentrale Teil einer rundlichen von Bindegewebe freien Zone (Follikel) wird von einem kleinen Häufchen lymphozytoider, sehr dichtgedrängter Elemente eingenommen; an der Peripherie, noch innerhalb dieser Knötchen findet man vereinzelte kleine



gut erhaltene Gefäßchen, die mit reinem Blute in gutem Erhaltungszustande gefüllt sind; es fehlt jedes Zeichen von Verkäsung, auch von beginnender, und es findet sich keine Spur von Riesenzellen. Der ganze Zwischenraum, welcher sich zwischen diesem zentralen Kern aus Lymphozyten und dem Bindegewebe befindet (Sinus follicularis) wird von dichtgedrängten epithelioiden Zellen, ohne jede Beimengung von lymphoiden Zellen, eingenommen; also im ganzen eine Anordnung, die der vorher angeführten genau entgegengesetzt ist. In vielen anderen Fällen sehen wir Ketten und Bündel von epithelioiden Zellen, welche diffus das lymphoide Gewebe infiltrieren, indem sie es anscheinend unregelmäßig durchsetzen; doch ist der Umstand bemerkenswert, daß in der Nachbarschaft und um die Gefäßwände herum konstant Anhäufungen zu beobachten sind, die ausschließlich aus lymphoiden Zellen bestehen, welche das Aussehen eines Muffes bekommen, mit dem von normalem Endothel und von Bindegewebsfibrillen gut begrenzten Gefäßlumen im Zentrum, während an der Peripherie lymphozytoide und epithelioide Zellen miteinander vermengt sind. Dann gibt es Zonen, in welchen Degenerations- und Zerfallsprozesse zu beobachten sind, welche mit einer Lockerung im Zusammenhang des Gewebes und mit feinen zellulären Veränderungen, insbesondere im Inneren der lympho-epithelioiden Knötchen beginnend, zu einer mehr oder weniger hochgradigen Auflösung des Parenchyms führen, mit Pyknose, Karyolyse, Homogenwerden des Protoplasmas und Verlust der elektiven Färbbarkeit. An keinem Punkte kommt aber das Bild ausgesprochener Verkäsung zustande. Resistenter gegen diesen degenerativen Prozeß erweist sich das Bindegewebe, dessen Fasern sich zwischen den veränderten Zellelementen gut differenzieren lassen (azidophile Reaktion).

Endlich will ich anführen, daß man nicht selten die Aufnahme kleiner lymphozytoider Elemente in epithelioide Zellen, namentlich die umfangreicheren, beobachten kann. Die eingeschlossenen Elemente sind manchmal gut erhalten, manchmal befinden sie sich in Auflösung, und sind häufig von einem schmalen Saume umgeben, welcher die Färbung des Protoplasmas nicht annimmt; diese Elemente sehen jenen Einschlußformen ähnlich, welche man häufig im Inneren pathologischer Zellen bei verschiedenen neoplastischen Prozessen beobachtet. Hämorrhagien fehlen vollständig; man findet keine Spur von wie immer geartetem, eingeschlossenem oder freiem Pigment. Die Untersuchung der Schnitte zum Nachweise eventueller Mikroorganismen ergibt keinerlei Bakterien; wiederholtes Nachforschen nach dem Tuberkelbazillus (Ziehl, Gram-Much) fiel negativ aus.

I. Zusammenfassend haben wir, vom klinischen Gesichtspunkte aus betrachtet, in unserem Falle einen Verlauf, der in seinen verschiedenen Phasen folgendermaßen skizziert werden kann:



1. Periode des akuten Anschwellens begrenzter Lymphdrüsengruppen; Dauer von wenigen Monaten.

2. Pause von 5 bis 6 Jahren.

3. Neuer Nachschub der Drüsenhypertrophie; Milzschwellung.

4. Neue Pause von einem Jahr.

5. Übergreifen der Drüsenschwellung auf neue oberflächliche Gruppen; Auftreten des Pruritus.

6. Eine eigentliche Pause im Krankheitsprozesse fehlt; wir haben progressive und regressive Schwankungen des Drüsenvolums; der Pruritus hält an.

7. Der ganze Organismus beginnt am Krankheitsprozesse beteiligt zu sein: allgemeines Übergreifen der Drüsenaffektion auf die tiefen und viszeralen Gruppen; progressiver rapider Kräfteverfall, Marasmus, Tod.

Will man dieser Krankheitsgeschichte eine allgemeine Auslegung geben, so könnte man sie in ihren Hauptzügen folgendermaßen fassen: Bei einem, wahrscheinlich aus uns unbekannten Gründen prädisponierten Individuum, werden bestimmte Drüsen in akuter Weise von einem von außen kommenden, infektiösen Prozesse ergriffen, wahrscheinlich auf dem Wege kleiner Kontinuitätsläsionen, die der Aufmerksamkeit des Kranken entgangen waren. Der Organismus wehrt sich kräftig gegen den Angriff, begrenzt die Infektion, welche, ohne erloschen zu sein, sich in denselben Drüsen, die sie ergriffen hat (oder auch anderswo?), lokalisiert. Nach einer Periode, in welcher jede Erscheinung fehlt, tritt infolge einer Verringerung der lokalen oder der allgemeinen Resistenz des Organismus (war in diesem Falle das erlittene Trauma von Bedeutung?) eine neuerliche Drüseninvasion durch Umsichgreifen des bis dahin lokalisierten Prozesses auf; diesmal ist der Fortschritt der Infektion größer; abgesehen von der Invasion anderer Drüsengruppen haben wir auch eine Mitbeteiligung der Milz. (Wird der Prozeß durch denselben Erreger verursacht wie anfänglich, oder ist eine neuartige Infektion dazugekommen? Die Entscheidung dieses Problems ist von großer Bedeutung auch hinsichtlich der allgemeinen Anschauung über die Ätiologie und Pathogenese der fraglichen Lymphoadenie.) Nach einiger



Zeit kommt ein neues Symptom hinzu, welches das ursprüngliche Krankheitsbild kompliziert: der Pruritus. Ist es eine Läsion der peripheren Nerven oder der zentralen Nervenzentren, oder ist es die kutane Ausscheidung reizender toxischer oder von Abwehrsubstanzen, die aus „azidophilem“ Material bestehen, welche den so heftigen und hartnäckigen Pruritus bedingen? Tatsache ist, daß zu dieser Zeit im Blutbilde eine beträchtliche Zunahme von azidophilen Leukozyten auftritt. Es scheint, daß in diesem Zeitabschnitte der entscheidende Kampf zwischen dem Organismus und dem invadierenden Krankheitsprozesse stattfindet; es bestehen Schwankungen des Drüsenvolums; der Allgemeinzustand ist noch ziemlich gut.

Aber der Organismus unterliegt in dem Verteidigungskampfe gegen das Fortschreiten der Infektion. Nach und nach werden die Schranken, die er dem Eindringen der Krankheit entgegenstellt, überwunden, diese ergreift die inneren Organe und schädigt direkt oder indirekt die Funktionen von Teilen, die für das Leben unentbehrlich sind. Der Organismus vermag nicht mehr die für seine Zellen nötige Nahrung zu assimilieren. Geschwächt und vergiftet, verfällt er in Kachexie, die zum Exitus letalis führt.

II. Vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte aus zusammengefaßt, handelt es sich in unserem Falle — soweit man aus der Untersuchung der entfernten Drüse schließen kann — um einen chronischen Prozeß, wahrscheinlich entzündlich-degenerativer Natur, der sich im wesentlichen durch folgende Züge manifestiert: für das Bindegewebe, ein im wesentlichen hypertrophisches Aussehen; für das eigentliche Drüsengewebe, in einer allmählichen Substitution der normalen Elemente von lymphoidem Typus, teils durch Elemente von epithelioidem Charakter mit Degenerationserscheinungen verschiedener, aber nie wirklich käsiger Art, teils durch polynukleäre, besonders azidophile Elemente. Die Hypertrophie des Bindegewebes ist wahrscheinlich nicht mit einem kompensatorischen, durch die Verteilung der mobilen Drüsenelemente sekundär bedingter Prozesse in Beziehung zu bringen, sondern mit einem primären Phänomen kontinuierlich fortschreitender, fibroblastischer Produktion. Besonders hervor-

zuheben ist die Anwesenheit von zahlreichen polynukleären Elementen mit eosinophilen Granulationen, die in allem jenen ähnlich sind, welche man in einem hohen Prozentsatze im zirkulierenden Blute findet; selten den Gruppen lymphoider Zellen beigemischt, sind hie und da epithelioide Ansammlungen eingeschoben, aber am reichlichsten finden sie sich in den Interstitien zwischen den Bindegewebsfasern, an der Peripherie der medullären Stränge und der Lymphsinusse. Im ganzen haben wir einen neoformativen Prozeß von granulomatösem Typus, ohne Tendenz zum Zerfall, mit allmählichem Eindringen in Gewebe anderer Natur; über die eigentliche Grundlage des Prozesses kann man nichts anderes aussagen, als daß genügende Daten für einen tuberkulösen Ursprung der Affektion fehlen, während andererseits nicht genügend Anhaltspunkte vorhanden sind, um ihn in absoluter Weise auszuschließen.

Eine Reihe von klinischen und anatomischen Merkmalen verbindet die beiden Fälle eng miteinander.

Klinisch finden wir in beiden Fällen:

1. das Fehlen leukämischer Befunde;

2. ein Blutbild, wie es keinem besonderen Krankheitsbilde eigentümlich ist;

3. das Fehlen von ausgesprochen tuberkulösen Läsionen der Haut und der Eingeweide;

4. das Vorhandensein von chronischen, indolenten, mobilen, der Haut nicht adhärenten, miteinander nicht verschmolzenen Bubonen mit spontaner Zu- und Abnahme des Volums in bizarren Schwankungen;

5. das Erhaltenbleiben eines guten Allgemeinzustandes des Organismus durch eine lange Zeitperiode;

6. den Tod infolge progressiver Erschöpfung und infolge Kompression der Luftwege.

In anatomischer Beziehung sind die an den Drüsen konstatierbaren Erscheinungen in beiden Fällen:

1. fortschreitende Bindegewebshypertrophie höchsten Grades;

2. lympho-epithelioide Reaktion mit von Zone zu Zone wechselnden Bildern, immer aber charakterisiert durch die Anwesenheit besonderer epithelioider Elemente, welche groß und bläschenartig sind, einen einzigen großen, höckerigen oder

mehrere Kerne besitzen; man beobachtet Knötchenbildungen mit lymphoidem Zentrum und epithelioidem Hof, mit Erhaltung unversehrter Gefäßchen bis in die Knötchenmasse und bis zum Zentrum des Knötchens; er fehlen vollständig Riesenzellen von jedwedem Typus;

3. myeloide Reaktion in Form von Vorhandensein einer großen Zahl von neutrophiler und auch einer größeren Zahl eosinophiler Polynukleären, auch beobachtet man eosinophile mononukleäre Elemente;

4. die Anwesenheit degenerativer Zentren mit Fragmentation und körnigem Zerfall des Gewebes, ohne die Merkmale echter Verkäsung, mit intensiver azidophiler Reaktion des degenerierten Materiales.

Das Vorhandensein eines lympho-epithelioiden diffusen und in Knötchen angesammelten Gewebes mit den oben beschriebenen Merkmalen ist für unsere Affektion konstant und typisch; der Befund der myeloiden Reaktion der fibrösen Sklerose ist nicht in gleicher Weise konstant, oder ist wenigstens in seiner Intensität sehr veränderlich.

In einigen Fällen beobachtet man kaum einen leichten Zustand bindegewebiger Hypertrophie, während die regressiven Erscheinungen vorwiegen; in anderen Fällen sind die neutrophilen polynukleären Elemente wenig zahlreich; ferner sind die Eosinophilen häufig sehr spärlich oder fehlen geradezu.

Wie soll man die Bindegewebssklerose deuten?

Als primäre Erscheinung, bedingt durch einen besonderen sklerogenen Reiz oder als sekundäre Erscheinung, als Zeichen einer Abwehrreaktion des Organes gegen den Einbruch und die Ausbreitung des Prozesses? Mir scheint es, daß einige Punkte zugunsten der ersten Hypothese sprechen: die sehr begrenzte Ausbreitung des lympho-epithelioiden Prozesses; der Typus der Sklerose, die im wesentlichen als fibrillärer Natur erscheint, d. h. mehr durch Zerfaserung der groben primitiven Fasern und nachfolgendes Wachstum bedingt ist, als durch einen zellulären, fibroblastischen Reaktionsprozeß mit sekundärer Bildung von Fasern; der Umstand, daß das Bindegewebe dort, wo es das Stütz- und Abgrenzungsgewebe der von den degenerativen Erscheinungen betroffenen Zonen bildet, ebenfalls an den



regressiven Prozessen Anteil nimmt; die Kenntnis der Existenz toxischer, bazillärer (tuberkulöser) Substanzen, welche vorwiegend eine sklerosierende Wirkung ausüben, wie experimentell nachgewiesen werden konnte.

Wie soll man die myeloide Reaktion deuten?

Als Paralellphänomen zu der lympho-epithelioiden Reaktion und durch die gleichen Reize bedingt, oder als eine Erscheinung für sich, bedingt durch einen Reiz anderer Art? Ich betone die enorme Zahl der bei unseren beiden Fällen in den Lymphodrüsen beobachteten Eosinophilen; ich füge hinzu, daß in beiden Fällen als Symptom von großer Wichtigkeit ein intensiver Pruritus bestand, der diffus oder besonders auf bestimmte Stellen (Beugeseiten der Glieder, Hals, Brust) lokalisiert, kontinuierlich vorhanden war, aber mit anfallweise auftretenden Attacken von Rekrudeszenz, in einem der Fälle von profusen Schweißausbrüchen begleitet. Die beiden Symptome Pruritus und Eosinophilie sind aus vielen Gründen als eng miteinander verknüpft zu betrachten, obgleich es unmöglich ist zu entscheiden, ob die Eosinophilie eine sekundäre Reaktion auf die den Pruritus erzeugende Ursache ist, oder ob letzterer die Folge eines Reizes ist, der als primäre Reaktion die Eosinophilie erzeugt. Man kann leicht beobachten: daß Pruritus und Eosinophilie Krankheiten von verschiedener anatomischer Grundlage und von verschiedener Ätiologie (verschiedene Hautkrankheiten, Intoxikationen, Tumoren), gemeinsame Symptome sind; daß bei ein und derselben Krankheit Fälle zu beobachten sind, bei welchen man beim Auftreten des bloßen Symptomes Pruritus auch eine Eosinophilie konstatieren kann, die vorher sicher nicht vorhanden war; daß einige klinisch- und pathologisch-anatomisch verschiedene Syndrome in ihrem Bilde die Eosinophilie zeigen, sobald Erscheinungen auftreten, die allgemein als pruriginöse bekannt sind. Wir zitieren, um auf unserem Gebiete zu bleiben, jene Fälle von leukämischer oder nichtleukämischer Lymphadenie, von Myeladenie, von Lymphogranulomatose, Mykosis fungoides, welche konstant die Vereinigung der Symptome Pruritus, Eosinophilie und ekzematoide und lichenoide Hauterscheinungen aufweisen (Rodler-Zipkin, Riehl, Audry, Arndt V-I-II, Migliorini, Bärmann).



Wir führen das häufige Zusammentreffen von Pruritus mit dem Vorhandensein von Adenopathien an, die gewiß nicht leukämischer Natur sind (Tuberkulose im engeren Sinne, Malaria, neoplastische Metastasen); verschiedene Gründe veranlassen zu der Annahme, daß das Hautjucken von den Drüsenveränderungen abhängt, und nicht diese von jenem.

Die Tatsache des gemeinsamen Auftretens der Symptome: Adenopathie, Pruritus und Eosinophilie könnte eine starke Stütze bilden, vor allem für die Annahme, daß die Drüsen den Sitz für die Bildung der pruriginösen Substanzen bilden; zweitens, daß eine myeloide Funktion der Lymphdrüsen selbst möglich wäre.

Wir wollen bei dieser Gelegenheit bemerken, daß wir zwei Formen der myeloiden Reaktion (im Blut und in den Eingeweiden) unterscheiden müssen: diejenige, welche vom Vorhandensein eosinophiler Myelozyten im Blute begleitet ist, und jene, bei welcher dieses Phänomen fehlt; die erstere ist viel seltener als die zweite; und diese zweite Reaktionsart tritt auch in unseren beiden Fällen auf, in welchen die Anwesenheit von eosinophilen Mononukleären in den Drüsen eine weitere Tatsache ist, die als Stütze für den lokalen Ursprung der eosinophilen Polynukleären angeführt werden könnte. Es ist bekannt, daß noch jetzt über den Ursprung dieser Elemente lebhaft gestritten wird: Die Abstammung von den Neutrophilen durch Aufnahme azidophilen Materials (siehe auch die experimentellen Untersuchungen Metschnikoffs über die azidophile Umwandlung der phagozytierten, von den Polynukleären verdauten Materialien); ihre ausschließliche Bildung im Knochenmarke, mit allmählichem Übertreten ins Blut, und chemotaktischer Anziehung zu verschiedenen Organen und Krankheitsherden; ihre Entstehung in den Geweben aus Elementen histogenen oder hämatogenen Ursprungs; alle diese Annahmen werden von verschiedenen Gelehrten mit verschiedenen theoretischen und experimentellen Gründen gestützt. Gegenwärtig besteht eine lebhafte Tendenz, abgesehen von dem rein medullären Ursprunge, wenigstens die Möglichkeit der lokalen Bildung der Eosinophilen zuzugeben. Zur Unterstützung dieser Theorie wird eine Reihe von Tatsachen angeführt; z. B.: die



Häufigkeit einer intensiven lokalen Eosinophilie um die krankheitserzeugenden Herde herum, ohne gleichzeitige allgemeine Eosinophilie (Kokzidiose in der Leber des Kaninchens; die durch Filarien im subkutanen Gewebe hervorgerufenen eosinophilen Ödeme; Eosinophilie in der Umgebung der Bremsenlarven; Eosinophilie bei verschiedenen Krankheiten des Augapfels und seiner Adnexe); die hochgradigere Eosinophilie am Sitze des Krankheitsprozesses als im Blute, wenn sie hier vorhanden ist (Trichinose, Echinokokkenzysten von Cysticercus taenia; Sporotrichosis, Mykosis fungoides; pemphigoide Blasenbildungen); die Entstehung von azidophilen Granulationen und Körperchen (fuchsinophile Körper nach Levi), die in ihrer Struktur und Zusammensetzung den Granulationen der eosinophilen Myelozyten und Polynukleären sehr ähnlich sind, im Inneren von Organzellen sehr verschiedener Form und Art, und im Gefolge verschiedener Prozesse; azidophile Pseudoparasiten verschiedener Infektionskrankheiten; azidophile Körner Versilors in den Zellen der Schweißdrüsen; Babessche Granulationen etc. etc.

Eine Menge von klinischen Daten, die Beobachtungen zahlreicher Experimentatoren, welche sich besonders mit dem Studium des Mechanismus der Eosinophilie bei Helminthiasis beschäftigt haben, die neuesten vergleichenden Forschungen Ebbels über die Infektionen vegetativen und animalen Ursprungs veranlassen uns anzunehmen, daß es besondere Reize gibt, welche eine positive oder negative Chemotaxis auf die Eosinophilen ausüben, wie man auch eine positive und negative Chemotaxis für die neutrophilen Polynukleären und für die Lymphozyten annimmt. Diese positive Chemotaxis für die Eosinophilen kann zweifellos auch bestehen unabhängig von einer besonderen Art des Organismus, im Kampfe mit den Infektionen zu reagieren; denn man muß sicherlich annehmen, daß die Eosinophilie nicht immer ein prognostisch günstiges Zeichen im Verlaufe von Krankheitsprozessen ist. So ist es auch bei unseren Fällen, bei denen Pruritus und Eosinophilie bis in die allerletzten Perioden der Krankheit bestanden; hier muß man glauben, daß durch die Wirkung der parasitären Erreger, sehr wahrscheinlich im Inneren der Drüsen Toxine er-



zeugt werden, welche stark positiv-chemotaktisch auf die Eosinophilen wirkende Eigenschaften besitzen, so daß die Eosinophilen in großer Zahl aus dem Blute angezogen werden, oder aber, daß sie aus dem Drüsenmaterial selbst erzeugt werden; die Toxine selbst üben, indem sie durch die Haut ausgeschieden werden, einen besonderen Reiz auf die Hautveränderungen aus, der den Pruritus veranlaßt.

Es erübrigt noch klarzulegen, warum in einigen Fällen diese azidophilen und pruriginösen Toxine erzeugt werden, während in anderen Fällen derselben Affektion dieses Phänomen gar nicht oder in einem sehr verschiedenen Grade auftritt. *Man muß unbedingt daran festhalten, daß die lymphoepithelioide und fibroepithelioide Reaktion das grundlegende und konstant charakteristische Element des Prozesses darstellt, während die myeloide Reaktion ein sekundäres, oder wenigstens in seinem Wesen sehr veränderliches Element darstellt, das in Beziehung zur Erzeugung oder Nichterzeugung der erwähnten Toxine steht, je nachdem ob diese allein und direkt auf die Drüsen einwirken, oder mehr auf das Knochenmark.*

In ätiologischer Beziehung wollen wir bemerken, daß im Falle V jede direkte oder indirekte Stütze für die tuberkulöse Natur des Prozesses fehlt: keine erweisliche anamnestische Angabe; keine andere spezifische oder verdächtige Läsion im Organismus; die Tuberkulinproben negativ; negativ das Suchen in den Drüsen nach Tuberkelbazillen oder nach Formen, die zum granulösen Virus in Beziehung stünden; negativ die Impfung der Meerschweinchen. Jedes dieser Momente für sich genommen hat einen sehr beschränkten Wert, aber das Zusammentreffen aller spricht sehr stark gegen die Annahme eines tuberkulösen Elementes.

Im Falle IV hingegen stehen wir ganz anderen Umständen gegenüber: Sehr klare, familienanamnestische Daten für tödliche Formen von Eingeweidetuberkulose; Lungenveränderungen beim Kranken selbst, die klinisch sehr verdächtig sind (Suche nach Tuberkelbazillen negativ!); Tuberkulinreaktion



positiv; negativ die Untersuchung der Drüsen auf Tuberkelbazillen oder andere granuläre Formen; besonderer Reaktionsbefund bei Impfung der Meerschweinchen. Was bezüglich dieser Reaktion bei den Meerschweinchen beobachtet wurde, erscheint mir wirklich interessant, gleichviel welche Deutung man dem geben will. In den regionären Drüsen erhielten wir kein spezifisches Reaktionsphänomen; keine Knötchen, keine Verkäsung, negativer Befund von Bazillen und Granulis. In der Lunge hatten wir nach einigen Monaten eine Reaktion, die schwer zu diagnostizieren ist: Es handelt sich um sehr kleine Knötchenformen von im wesentlichen lymphoider Struktur, ohne Riesenzellen und ohne epithelioide Zellen, ohne regressive Erscheinungen, mit meistens perivasalem Sitze; einige polynukleäre Elemente und einige plasmatische Zellen vervollständigen das Bild. An einigen Punkten überwiegt ein lymphomatöses Aussehen; an anderen hingegen (insbesondere um die Bronchiolen herum) überwiegt das Bild einer diffus infiltrativen Form. Jedenfalls kann es sich nicht um eine gewöhnliche experimentelle Tuberkulose handeln; man ist verleitet zu glauben, daß man einen besonderen Prozeß vor sich hat, der z. B. einem vom Tuberkelbazillus verschiedenen Erreger seinen Ursprung verdankt, oder aber diesem Parasiten unter ganz verschiedenen Lebens- und Virulenzbedingungen, wie die gewöhnlichen.

Das Suchen nach bazillären und granulösen Formen ist stets negativ ausgefallen.

Der Untersuchung dieser zwei Fälle wollen wir eine Beobachtung anschließen, welche ihnen aus verschiedenen Gründen nahegestellt werden muß, welche jedoch infolge des Mangels pathologisch-anatomischer Untersuchungen dunkel geblieben ist.

Fall VI. P. Therese, 45 Jahre alt, Bäuerin aus Pontecurone.

Die Großeltern väterlicher- und mütterlicherseits starben in sehr hohem Alter; der Großvater mütterlicherseits, ein Alkoholiker, starb an einer Gehirnblutung. Der Vater (83 Jahre alt) und die Mutter (78 Jahre alt) leben noch, sind anscheinend gesund; beide starke Trinker. Fünf Geschwister; alle leben, sind gesund und haben gesunde Kinder.

Gesunde Wohnung in malariafreier Gegend; Lebensverhältnisse nicht sehr mühevoll; die Kranke hat nie als Dienstbote oder Taglöhnerin gearbeitet, sondern stets als Bäuerin.

In der Kindheit außer Morbillen keine andere Erkrankung; Men-



struation mit 13 Jahren; bis zur Verheiratung war die Menstruation schmerzhaft und spärlich. Mit 20 Jahren Ehe mit einem robusten Bauern, der noch lebt und gesund ist.

Mit 21, 23, 25, 28, 30 und 35 Jahren normal verlaufende Graviditäten; vier Kinder blieben am Leben (und sind gesund), zwei starben an unbestimmbaren Affektionen im Alter von wenigen Tagen.

Die Kranke stillte ihre eigenen Kinder immer selbst, überdies noch vier Kinder einer anderen Familie (welche von syphilitischer Infektion frei gewesen zu sein scheinen). Nach einer lange dauernden Laktation klagte sie über eine allgemeine Schwächung, eine Abnahme der Kräfte, von der sie sich erst nach einiger Zeit erholte. In den letzten Jahren hatte sie kein anderes Leiden, abgesehen von einigen Anfällen von Halsentzündung und Rachenentzündung mit submaxillärer Drüsenschwellung.

Mit 38 Jahren siebente Gravidität, welche von Störungen begleitet war, die sie in den früheren Graviditäten nie gehabt hatte: Kopfschmerzen, Magenschmerzen, allgemeine Depression, Unfähigkeit zu schweren Arbeiten. Das Kind wurde zur normalen Zeit geboren und dann von der Mutter gestillt, welche hiebei eine Zunahme der Schwäche bemerkte; das Kind lebt und ist gesund. Die Frau schien sich rasch zu erholen und konnte ihre Beschäftigung bis zum Sommer 1908 wieder aufnehmen.

Juli 1908. Es tritt ein Gesamtbild von Erscheinungen auf, die an eine akute Zystitis denken lassen; die Kranke ist für einige Zeit ans Bett gefesselt. Anscheinend definitive Heilung.

September 1908. Auftreten — ohne sichtbare Ursache — einer Adenitis entsprechend dem linken Sternokostalgelenk, die beweglich und indolent ist; keine allgemeine Störung.

Winter 1908—1909. Allgemeine schwere Kräfteabnahme; Störungen in der Genitalsphäre (abundante Uterusblutungen durch drei Monate); Behandlung mit Ergotin und darauf folgende Besserung.

April 1909. Multiple axilläre Drüsenschwellungen, eine große Drüse in der rechten Sternoklavikulargegend, zervikale, submaxillare Drüsenschwellungen; der allgemeine Verfall nimmt zu.

Winter 1909—1910. Inguinale Drüsenschwellung; Pruritus, anfangs leicht, dann immer intensiver, über den ganzen Körper ausgebreitet.

Es werden paketartige Drüsenschwellungen beobachtet, die hart, beweglich, schmerzlos, voneinander unabhängig und von gleichmäßiger Konsistenz sind. Es bestehen Schwankungen im Volumen der einzelnen Drüsen, Fieber fehlt; große Prostration; intensivster, kontinuierlicher Pruritus.

Außer den Kratzeffekten sind keine besonderen Hautmanifestationen zu beobachten. Harn normal.

Blutuntersuchung:

Hämoglobin 65,	Rote Blutkörperchen	3,300.000
Weiße Blutkörperchen . . 14.000	Neutrophile Polynukleäre	70%
	Eosinophile Polynukleäre	3%
	Kleine Mononukleäre	12·5%
	Große und mittlere Mononukleäre . . .	15·5%



Wir sehen also in klinischer Beziehung bei einer im mittleren Alter stehenden, kräftigen Frau ohne besondere erbliche Belastung, nachdem ungewisse und dunkle Krankheitserscheinungen vorausgegangen waren, einen reaktiven Drüsenprozeß von chronischem Verlaufe auftreten, dessen Ätiologie unbekannt ist, der aber in offenbarer Beziehung zu verschiedenen schwächenden Ursachen steht; etappenweises Fortschreiten mit dazwischen liegenden Perioden von Stillstand oder spontaner Rückbildung, Rückwirkung auf den Allgemeinzustand, der allmählich sich so verschlechtert, daß es zu Marasmus kommt; als Begleiterscheinung, wahrscheinlich als Reaktion auf eine allgemeine Intoxikation, besteht ein intensiver, diffuser Pruritus ohne Hautläsionen, die ihn zu erklären vermöchten.

Die Deutung des Blutbefundes ist zweifelhaft, da man ihn entweder als Ausdruck eines Zustandes von pseudoleukämischer Lymphadenie (aus einer leukämischen Lymphadenie entstehend?) auffassen kann, oder aber als Ausdruck einer Reaktion auf den unbekannten Krankheitserreger, in Form von mononukleärer Leukozytose.

In dieser Hinsicht kann nur die histologische Untersuchung der hämopoetischen Gewebe und der Eingeweide eine Aufklärung geben.

Vergleicht man die sechs erörterten Fälle miteinander, so findet man interessante Unterschiede und Annäherungspunkte.

Die Fälle IV, V und VI haben den klinischen Verlauf gemeinsam, den Pruritus ohne Unterlage, die mehr oder weniger ausgesprochene Eosinophilie im Blute.

Die Fälle IV und V zeigen ein identisches pathologisch-anatomisches Bild; die Unterschiede zwischen den beiden Fällen sind: Eine relative Mononukleose im Falle IV, die im Falle V fehlt, und Momente, welche für eine tuberkulöse Natur jenes Falles sprechen, während sie im letzteren fehlen.

Die relative Mononukleose ist auch im Falle VI vorhanden, aber hier haben wir auch einen Befund von absoluter, wenn auch leichter Leukozytose (14.000). Rein hämatologisch betrachtet würde also der Fall IV eine Form aleukämischer Lymphadenie mit Eosinophilie darstellen, der Fall V würde, abgesehen von der Eosinophilie, keine Abweichungen von der

Norm darbieten, den Fall VI könnte man in die Zahl der Übergangsformen zwischen aleukämischer und leukämischer Lymphadenie, kompliziert mit Eosinophilie, einreihen.

Die Fälle I und II stehen einander sehr nahe durch den hämatologischen und pathologisch-anatomischen Befund der Lymphadenia leucaemica; dieser Befund unterscheidet sie in ausgesprochener Weise von den Fällen IV und V.

Die pathologisch-anatomischen Bilder dieser beiden Gruppen von Fällen stehen in einem offenbaren Gegensatze zueinander: In den ersten beiden Fällen haben wir eine gesteigerte Produktion des lymphoiden Gewebes, sowohl an den ihm zukommenden Sitzen, als auch außerhalb derselben, zufolge eines Prozesses, der Merkmale sui generis besitzt, die zwischen entzündlicher Hypertrophie und neoplastischer Metaplasie stehen; in den beiden anderen Fällen hingegen haben wir eine allmähliche Zerstörung des lymphoiden Gewebes an seinen Sitzen, mit allmählicher Substitution desselben durch ein fibroepithelioides Gewebe, zufolge eines Prozesses, der alle Merkmale der granulomatösen Produktion besitzt, mit einem Bilde von Zellpolymorphismus, sklerotisierender Reaktion, Degenerationen von nekrotisierendem Typus. Zwischen den Fällen I und II bestehen jedoch als Unterscheidungsmerkmale: einerseits die Hautmanifestationen, welche in dem einen Falle auf die bloße Purpura beschränkt sind, in dem anderen durch ekzematoide, sehr pruriginöse Formen und durch papulo-vesikulöse Bildungen mit hämorrhagischem Typus dargestellt werden; andererseits das sehr ausgesprochene Symptom der Eosinophilie im Falle II, welches im Falle I fehlt.

Während der Fall I von den drei Fällen IV, V und VI absolut isoliert bleibt, hat also hingegen der Fall II gemeinsam mit diesen drei Fällen die Symptome des Pruritus und der Bluteosinophilie. Aber der Pruritus ist im Falle II von primären ekzematoiden Manifestationen begleitet, während in den anderen keine Hautmanifestationen vorhanden sind, abgesehen von den sekundären Formen der Lichenifikation. Ferner ist im Falle II die Eosinophilie auch im Inhalte der Hautblasen sehr stark ausgesprochen, und fehlt in den Lymphdrüsen, während in den anderen zwei Fällen eine intensive Eosinophilie in



den Drüsen vorhanden ist, die Eosinophilen hingegen in den durch die Lichenifikation hervorgerufenen Hautläsionen fehlen.

Der Fall VI ist darum interessant, weil er die sehr große Wichtigkeit der histologischen Untersuchung der Lymphdrüsen bei derartigen Affektionen beweist, wenn man zu einer sicheren Klassifikation gelangen will. Dieser Fall ist mit den Fällen IV und V durch eine Reihe von Merkmalen eng verbunden, insbesondere durch den klinischen Verlauf und durch die Natur der Lymphadenien, teilweise auch durch den Blutbefund; aber wegen des Mangels des absolut beweisenden pathologisch-anatomischen Befundes der Drüsenläsionen und wegen des Vorhandenseins einer leichten absoluten Leukozytose mit relativer Mononukleose, die Zeichen einer subleukämischen in eine leukämische Form übergehende Lymphadenie sein könnten, lassen uns die beiden Symptome des Pruritus und der Eosinophilie, von welchen wir gesehen haben, daß sie Formen von so verschiedenem klinischen Typus und so verschiedener anatomischer Grundlage, wie die Fälle II und IV—V, gemeinsam sind, dennoch sehr im Zweifel bei der Stellung der Diagnose des Falles; denn sie lassen die Möglichkeit zu, daß als Grundlage des Krankheitsbildes die anatomischen Veränderungen jener zwei so verschiedenen Typen gefunden werden können, die dennoch vollkommen gleiche Reaktionen hervorzurufen imstande sind.

Die Notwendigkeit einer mikroskopischen Untersuchung der Drüsen zeigt sich auch deutlich im Falle III. Hier haben wir, wie erwähnt, eine Mischung von lymphadenischen Symptomen mit Symptomen von Polylymphomatosis; mit den Fällen IV und V ist er besonders verbunden durch das Aussehen und die Eigenschaften der Adenopathie, durch den Allgemeinzustand des Kranken, den klinischen Verlauf, durch die Momente, welche in verschiedener Beziehung für einen tuberkulösen Ursprung des Prozesses sprechen; er sondert sich von ihnen ab durch das Fehlen des wichtigen Symptomes des Pruritus, durch den leichten Grad von Eosinophilie und durch das Vorhandensein pigmentierter, papulöser Hautmanifestationen.

Vom Falle VI reproduziert er fast vollständig den hämatologischen Befund der Lymphadenia subleucaemica (relative

Mononukleose und leichte absolute Leukozytose); der histologische Befund der Hauteffloreszenzen bringt nicht viel Licht in die Frage, weil er nicht in sicherer Weise eine tuberkulöse Form (Toxikotuberkulide) ausschließt, auch nicht das Bild des Zellpolymorphismus der Polylymphomatose aufweist; noch auch sich vollkommen mit einem Prozesse von Lymphadenie (leukämischer oder aleukämischer) identifizieren läßt, welchem letzteren er sich jedoch in mehrfacher Beziehung nähert. Der Mangel des histologischen Drüsenbefundes gestattet uns keine sichere Diagnose, da uns die anderen Daten zwischen einer tuberkulösen Polylymphomatose und einer subleukämischen Lymphadenie im Zweifel lassen. Die Schlüsse, welche aus dieser Gesamtbetrachtung sich ableiten lassen, sind folgende:

1. Notwendigkeit in jedem einzelnen Falle sämtliche sehr genaue Daten in klinischer, hämatologischer und pathologisch-anatomischer (innere Organe) Beziehung zu sammeln und zu studieren; ganz besondere Bedeutung der Untersuchung der Lymphdrüsen;

2. Vorhandensein von mannigfaltigen Übergangsformen zwischen den verschiedenen klinischen und anatomischen klassischen Typen der Lymphadenia leucaemica, Polylymphomatosis, Lymphadenia tuberculosa;

3. innigste Beziehung zwischen den Symptomen Pruritus und Eosinophilie;

4. Häufigkeit des Befundes hämatischer und viszeraler Eosinophilie ohne andere Symptome einer Hyperfunktion des Knochenmarkes (Myelozyten im Kreislaufe);

5. Möglichkeit eines zweifachen Bildes mehr oder weniger ausgesprochener Eosinophilie mit Hautpruritus mit begleitender Eosinophilie der Drüsen oder ohne letztere;

6. Möglichkeit, daß sich die Symptome Pruritus und Eosinophilie auf klinisch, pathologisch-anatomisch und hämatologisch verschiedener Grundlage etablieren können.

In der folgenden synoptischen Tafel werden die bisher erörterten Daten anschaulich zusammengestellt, ebenso die aus ihnen gezogenen Schlußfolgerungen:

Fall	Hautmanifestationen	Blutbefund	Pathologische Anatomie Innere Organe, Lymphdrüsen
I	Ekzematoide Formen. Intensiver Pruritus. Papulo-vesikulöse, hämorrhagische Manifestationen (starke kutane Eosinophilie).	Leukämische Lymphadenie. Sehr hochgradige Mononukleose. Ausgesprochene Eosinophilie.	Chronische leukämische Lymphadenie. Keine viszerale Eosinophilie.
II	Purpura. Kein Pruritus.	Leukämische Lymphadenie. Sehr hochgradige Mononukleose. Keine Eosinophilie.	Akute leukämische Lymphadenie. Keine viszerale Eosinophilie.
III	Manifestationen vom Typus Prurigo. Sehr geringfügiger Pruritus. Hautbefund der Lymphadenie? von Toxikotuberkuliden?	Leichte absolute Leukozytose. Relative Mononukleose. Leichte Eosinophilie.	Befund fehlt.
IV	Intensiver Pruritus. Sekundäre Lichenifikation.	Keine absolute Leukämie. Relative Mononukleose. Stark ausgesprochene Eosinophilie.	Fibroepithelioide Polylymphomatose. Starke Eosinophilie in den Drüsen. Lichen simplex chronicus. (Keine Hauteosinophilie.)
V	Intensiver Pruritus. Keine Manifestationen.	Fehlen einer absoluten Leukämie. Keine relative Mononukleose. Sehr stark ausgesprochene Eosinophilie.	Fibroepithelioide Polylymphomatose. (Starke Eosinophilie in den Drüsen.)
VI	Intensiver Pruritus. Keine Manifestationen.	Leichte absolute Leukozytose. Relative Mononukleose. Sehr stark ausgesprochene Eosinophilie.	Befund fehlt.

Es scheint uns nützlich, die Erörterung dieses wichtigen und komplizierten Themas mit der Mitteilung eines Falles von Mycosis fungoides abzuschließen, der an und für sich schon interessant ist, noch mehr aber durch die verwandtschaftlichen klinischen und anatomischen Beziehungen, die ihn mit den vorhergehenden Fällen verknüpfen, und durch die Merkmale, welche ihn von jenen unterscheiden.

Fall VII. Rav. H., 35 Jahre alt, Lackierer. Familienanamnese belanglos, abgesehen vom Alkoholismus des Vaters. Wohnte immer in gesunden Gegenden, führte ein gesundes, sehr arbeitsames Leben; bescheidener Trinker und Raucher. Hat zwei gesunde, kräftige Kinder. Mit 28 Jahren litt er an akutem Gelenksrheumatismus unter Mitbeteiligung des Endokards. Seit langer Zeit verbringt er jährlich einige Monate in Frankreich (Paris), um dort zu arbeiten.

Ungefähr vor einem Jahre bemerkte er die ersten Hautstörungen, denen keine Affektion allgemeiner Natur vorausging, noch auch sie begleitete.

Diese Störungen bestanden in papulo-squamösen, stark juckenden ekzematösen Manifestationen, die isoliert waren oder zu Plaques zusammenflossen und am Rücken, in den Achseln und am Halse lokalisiert waren.

Diese Formen verschwanden nach einiger Zeit ohne jeden therapeutischen Eingriff. Später traten sie wieder mit dem gleichen Sitz auf und bildeten sich neuerdings spontan zurück. Ein dritter Schub trat vor etwa fünf Monaten auf, und seither sind die ekzematösen Effloreszenzen nicht mehr verschwunden. Vor etwa vier Monaten traten Manifestationen von neuem Charakter auf, die an der behaarten Kopfhaut, an den Augenbrauenbogen, der Oberlippe und am Kinn lokalisiert waren, u. zw. in Form von zu nummulären Plaques gruppierten Follikulitiden oder in Form von Knötchen mit dem Aussehen einer akuten parasitären Sykosis. An der Haarwurzel sammelte sich eine spärliche Menge seröser oder seropurulenter Flüssigkeit; die Läsionen hatten eine rot-violette Farbe und zeigten beim Betasten eine pastöse Konsistenz. Es wurde eine Behandlung mittels Kaustik versucht, aber die Effloreszenzen vermehrten sich, verschmolzen zu Gruppen, indem sie an der behaarten Kopfhaut ausgedehnte, stark infiltrierte Plaques von figurierter Form bildeten, an der Peripherie erhaben, im Zentrum eingesunken, schuppend, an der Oberlippe und am Kinn große Schwellungen von neoplastischem Typus, höckeriger Beschaffenheit, mit glänzender, gespannter Oberfläche. Bloß bei den entwickelteren Formen beobachtete man Ausfall der Haare mit Hinterlassung follikulärer, trichterförmiger Depressionen; bei den flacheren Formen blieben jedoch die Haare, scheinbar unversehrt, erhalten. Seit zwei Monaten zeigten sich dann analoge Effloreszenzen in Form von infiltrierten Flecken und figurierten Plaques, mit mehr oder weniger

trockener und schuppender Oberfläche, in der Präaurikular-, der Jochbeingegend und an der Stirne lokalisiert.

Gegenwärtig zeigt der Kranke:

1. Ekzematoide, trockene Formen in Gestalt kleiner, münzenförmiger oder figurierter Flecke, die wenig infiltriert sind und leicht schuppen: Hals, Rücken, Achseln.

2. Übergangsformen zwischen den vorhergehenden und den nachfolgenden, bestehend in erhabenen Plaques mit scharfen Rändern, etwas unregelmäßiger, schuppender Oberfläche: Stirne.

3. Ausgedehntere Formen, ausgesprochen figuriert, an der Peripherie stark erhaben, im Zentrum eingesunken, stellenweise feucht, stellenweise schuppend, alle mit infiltrierter Basis: Jochbeine, Präaurikulargegend.

4. Formen vom Typus der Follikulitis und Perifollikulitis, isoliert oder gruppiert und teilweise verschmolzen: Behaarte Kopfhaut und Augenbrauenbogen.

5. Formen von perifollikulärem Ursprung, die aber seitwärts und in die Tiefe weit auf die umgebenden Gewebe übergreifen und zu großen Massen von neoplastischem Typus mit feuchter warziger Oberfläche und stark erhabenen Rändern verschmolzen sind: Oberlippe und Kinn.

Die näher gelegenen Drüsengruppen sind kaum merklich geschwollen; das übrige hämo-lymphatische System erscheint normal. An den sichtbaren Schleimhäuten nichts bemerkenswertes, abgesehen von einer leichten Injektion der Konjunktivalgefäße. Tonsillen geschwollen, aber ohne besondere Läsionen. Harn normal (keine Beure-Jonessche Körper). Die Tuberkulinproben (Kutireaktion und subkutane Injektion) fallen vollständig negativ aus.

Wassermann ebenfalls negativ.

Blutuntersuchung: Rote Blutk. 4,500.000; weiße Blutk. 10.000; Neutroph. Polynukl. 75%; Eosinoph. Polyn. 2%; Lymphozyten 6%; kleine Mononukl. 5%; große Mononukl. 12%.

Behandlung. Es wird die Einwirkung hoher Arsendosen auf den Allgemeinzustand und auf die besonderen Hautmanifestationen versucht.

6./III. 1912. Injektion von 606, intramuskulär 0·4 *g*.

7./III. 1912. Keine Allgemeinreaktion; lokale subjektive Reaktion in Form von Wärme, Spannung, Jucken. Sehr ausgesprochen ist eine objektive lokale Reaktion in Form von Rötung und diffuser Schwellung im Bereiche der ganzen Gesichtshaut; ferner sind die von den mykotischen Läsionen eingenommenen Stellen erhabener, pastös, von blauschwarzer oder violetter Farbe.

9./III. 1912. Die erythematöse Reaktion ist an den von dem mykotischen Prozesse nicht ergriffenen Punkten vollkommen zurückgegangen; hingegen besteht eine sehr intensive, exsudativ-desquamative Reaktion an den vom Prozesse ergriffenen Stellen, insbesondere im Bereiche des Kopfes und der Augenbrauen; an einigen Plaquesformen besteht eine deutliche Tendenz zu serpiginöser Ausbreitung des Prozesses

(periphere Ausbreitung und zentrale Rückbildung). Keine ausgesprochene Reaktion der näher gelegenen Lymphdrüsen.

14./III. 1912. Die Reaktionserscheinungen haben sich fast vollständig zurückgebildet; im ganzen ist die Haut zu dem Zustande zurückgekehrt, in dem sie sich vor der Injektion des 606 befunden hatte.

Histologische Untersuchung einer ekzematoiden Effloreszenz am Halse. Die Epidermis scheint nicht tief betroffen zu sein; eine leichte Hyperkeratose mit daraus folgender Schuppung; eine leichte Hypertrophie der interpapillären Zapfen; eine leichte partielle Invasion einer beschränkten Anzahl infiltrativer, mononukleärer Elemente in die Epidermisschichten: das ist alles, was man an der Epidermis entdecken kann.

Hingegen beobachtet man hochgradige Läsionen von ganz besonderem Typus in den papillären und subpapillären Zonen des Derma; das Schema der Gefäßverteilung und des Bindegewebsgerüstes dieser Zone scheint verschoben durch einen doppelten Prozeß, der die wesentliche Grundlage der untersuchten Veränderungen bildet.

Einerseits haben wir eine intensive, unregelmäßige Gefäßdilatation mit Bildung von Spalten und ampullenförmigen Lakunen, welche von ausgebuchteten Gefäßwänden mit geschwollenen Endothelien vom Typus der fibroblastischen Zelle begrenzt werden; andererseits haben wir ein sehr intensives Ödem der ganzen subpapillär-papillären Zone, welches eine höchstgradige Auseinanderdrängung und Fragmentierung der Bindegewebs- und der elastischen Fasern bedingt, die als unregelmäßig verschlungene Haufen und Büschel erscheinen. Dieses so veränderte Stützgewebe und die Wände der Gefäße bilden sozusagen ein unvollständiges Balkenwerk, welches mehr oder weniger ausgedehnte, verschieden geformte Höhlen begrenzt, die eine albuminoide Flüssigkeit, Infiltratzellen, fibroblastische Zellen und Reste von elastischen und Bindegewebsfibrillen enthalten.

Diesen von einem derart schwammigen, subepidermischen Gewebe gebildeten Streifen kann man an einigen Stellen scharf in zwei Zonen teilen: eine tiefere, sehr blasse, fast „flüssige", in der sich kaum einzelne geschwollene Mesenchymfäden und einzelne verstreute Zellen befinden; und eine oberflächlichere, von einem dichten und an Zellen reicheren Fasergewirr eingenommen. Die Infiltratzellen, welche im wesentlichen um die Gefäße herum angesammelt sind, aber auch im Innern des obenbeschriebenen Maschengewebes bis zur Epidermis hin verstreut sind, bestehen aus kleinen mononukleären, rundlichen, lymphozytoiden Elementen mit großem, homogenem Hofe und exzentrischem Kerne, der sehr reich an Chromatin ist; ferner aus Zellen, die den epithelioiden ähnlich sind, polygonal oder rundlich, mit rundem Kern, dessen Chromatin unregelmäßig in Brocken angeordnet; aus Polynukleären des Blutes, größtenteils mit neutrophilen, zum geringeren Teile mit eosinophilen Granulationen; aus kugel- und spindelförmigen, geschwollenen Mesenchymzellen, mit oder ohne Fortsätze, welche auf Farbstoffe wie plasmatische Zellen



reagieren, aber einen von diesen ganz verschiedenen Kern besitzen; aus sehr zahlreichen, verstreuten Mastzellen.

Die Läsionen in den übrigen Schichten des Derma sind sehr geringfügig und beschränken sich auf dünne, einschneidende Infiltrate um vereinzelte Gefäße; die Gewebsbündel im Derma erscheinen kräftig, kompakt; die elastischen Fasern sind in dieser Zone gut erhalten, während sie in dem breiten, oben beschriebenen, subepidermischen Bande Läsionen aufweisen, welche wir bei Erörterung der großen granulomatösen Formen an der Oberlippe mit Angabe näherer Einzelheiten beschreiben werden. In den Schweißdrüsen beobachtet man die ersten Andeutungen einer Veränderung, die wir später ebenfalls eingehender beschreiben wollen, und zwar ist dies das Auftreten von besonderen Granulationen im Inneren einiger Zellen der sezernierenden Tubuli. Das Hypoderma erscheint vollkommen normal.

Histologische Untersuchung eines großen Stückes einer Form von neoplastischem Typus an der Oberlippe. Als Sitz des Prozesses erscheint im wesentlichen das Derma in seiner ganzen Dicke, während das Hypoderma fast vollständig frei ist, und die Epidermis nur indirekte Läsionen aufweist. Die Mündungsstellen der Haarfollikel ausgenommen, erscheint die Epidermis durch den von unten her ausgeübten Druck eher abgeflacht; die normale Aufeinanderfolge von dermischen Papillen und interpapillären Epidermiszapfen ist fast vollständig verwischt. An mehreren Punkten fehlt das Stratum corneum; an anderen befindet es sich in Desquamation; das Stratum granulosum ist dünn; das Stratum spinosum an mehreren Stellen von Linien und Streifen infiltrierender Zellen durchsetzt, die sich auch hie und da zu kleinen, intraepidermischen Herden ansammeln; das Stratum basale, manchesmal in direkter Berührung mit der Masse der dermischen Neubildung, meistens jedoch von ihr durch eine dünne Schichte ödematösen Bindegewebes getrennt, zeigt spärliche Karyokinesen in den Teilen, welche von der Ursprungsstelle der Haarfollikel entfernt sind, hingegen eine große Zahl von Karyokinesen in der Nachbarschaft der Haarfollikel oder entsprechend den Epithelzapfen, welche ihren ursprünglichen Sitz bezeichnen. Vielleicht sind einige dieser Zapfen, die weniger entwickelten und tiefen, unabhängig von diesen Haarbildungen; aber auf jeden Fall repräsentieren sie eine Reaktion auf einen Reiz dermischer Herkunft, und es muß ihnen mit Rücksicht auf ihre sämtlichen strukturellen Merkmale der Charakter heterotypischer Neubildungen entschieden abgesprochen werden.

Das ganze Derma ist von einem Prozesse granulomatöser Natur eingenommen, mit unscharfen Grenzen nach allen Seiten, und verschiedenem Aussehen, je nachdem man die oberen oder die mittleren und unteren Schichten des Derma betrachtet.

1. Die papilläre und subpapilläre Schichte (wenn man noch von Papillen sprechen darf) zeigt ein Bild, das jenem ähnlich ist, welches wir bei Besprechung der homologen Zonen der ekzematoiden Läsionen



beschrieben haben; aber hier sind die Läsionen viel ausgesprochener und intensiver und haben einen mehr definitiven und feststehenden Charakter. Auch hier haben wir eine weite und diffuse Dilatation der Blut- und Lymphgefäße, auch hier ein intensives Ödem des Stützgerüstes, auch hier die Bildung eines schwammigen Gewebes, mit Unterscheidung einer schlafferen, lakunären tiefen Zone, und einer kompakteren oberflächlichen; aber hier ist die Infiltratmasse viel umfangreicher und zusammenhängender, die mesenchymale Reaktion viel reicher und mannigfaltiger, und der Überrest des ursprünglichen Stützgewebes hat zusammen mit den fibroblastischen, mit Fortsätzen versehenen Zellen eine Art von neuem Grundgewebe gebildet von weitmaschigem Typus, dessen Maschen winkelige und unregelmäßige, vom Exsudat ausgedehnte Höhlen begrenzen, die zum Teil von entzündlichen Elementen erfüllt sind. Dieses lakunäre Aussehen, das in dem tieferen Teile dieser Schichte sehr ausgesprochen ist, wird hingegen nach oben zu durch ein dichtes Geflecht von Fasern ersetzt, die mit spärlichen mobilen Zellen vermischt sind. Dieses Geflecht besteht im wesentlichen aus einem ungeordneten Gewirre von elastischen Fäden, die sehr blaß erscheinen, sich mit den gewöhnlichen Substanzen färben lassen, aber besonders deutlich hervortreten, wenn man eine für diese Substanzen spezifische Färbemethode anwendet; ziemlich grob, sehr gewunden, im ganzen einen absolut charakteristischen, sozusagen medusenartigen Anblick bietend, sind sie weit davon entfernt, die bekannte feine und elegante Verteilung der normalen Haut zu zeigen. Sind sie so angehäuft, weil sie durch die subpapilläre, ödematöse Durchtränkung zurückgedrängt wurden, oder sind sie infolge bestimmter Reize hypertrophiert und massenhaft angesammelt? Verfolgt man sie nach aufwärts, so sieht man wie sie fast überall unterhalb der Epidermis brüsk endigen; nach abwärts hören sie in der oben beschriebenen sehr hellen Gewebszone auf, um an der unteren Grenze dieser Zone als dünner, unregelmäßiger Streifen wieder aufzutreten und dann vollständig zu verschwinden.

2. Geht man von diesen oberen Zonen des Derma zu der tieferen über, so beobachtet man eine immer kompaktere Gewebsbildung, bis wir uns mitten im Derma vor einer fast homogenen Infiltratmasse befinden, welche das dermatische Gewebe fast vollständig substituiert hat. Man muß von einer echten Substitution im Gefolge einer allmählichen Zerstörung des präexistierenden Gewebes sprechen, weil von dem ganzen, aus kollagenen Bündeln, elastischen Fasern und Hautanhängen bestehenden Derma nichts mehr übrig bleibt, als hie und da ein zartes Bündelchen von Bindegewebsfasern und ein Teil des glatten Muskelgewebes, welches durch die diffuse Invasion der infiltrierenden Zellen ebenfalls tief verändert ist. Inmitten des neugebildeten Gewebes sind die dasselbe zusammensetzenden Zellen dicht aneinandergedrängt, und an einigen Stellen ist eine Interzellularsubstanz kaum sichtbar, während man an anderen eine Art von teils unterbrochenem, unregelmäßig angeordnetem Retikulum sieht, das von Fibrillen und von Fortsätzen der frischen Zellen gebildet wird.



Die Infiltratmasse wird durch weite Gefäßspalten, welche verschiedene Form und scharfe, festonierte Ränder besitzen und ohne Unterbrechung von geschwollenen Endothelien ausgekleidet sind, in große Schollen geteilt; mit der äußeren Fläche dieser zarten Gefäßwände steht überall das neugebildete Zellgewebe in direktem Kontakt. Dieses Zellgewebe entsteht durch Anhäufung sehr verschiedener Elemente, und dieser Polymorphismus wird noch kompliziert durch eine unregelmäßige und mannigfaltige Verteilung und die Art der Gruppierung der Elemente. Man kann die konstituierenden Zelltypen, einschließlich der im Stratum papillare und subpapillare auftretenden, in folgender Weise gruppieren:

1. Eine Reihe von Zellen, welche sich von den fixen Zellen des Bindegewebes oder der Endothelien herleiten, im Zustande entzündlicher Reaktion; es sind spindelförmige Zellen, sternförmige, runde vom Typus der Riesenzellen, spinnenförmige, von sehr verschiedenartiger Größe und Aussehen, je nachdem es sich um Elemente in voller reaktiver Tätigkeit (häufig in Maryokinese) handelt, oder um Elemente, die in Rückbildung und Zerfall, in Zerstörung begriffen sind.

Besonders interessant sind die großen Makrophagen, welche mit Detritus von degenerierenden Zellen beladen sind, und große sternförmige Zellen mit langen Fortsätzen, die in einigen Gewebszügen ein teilweises Netz von schlaffen und feinen Maschen bilden.

2. Mononukleäre Elemente von 2 Typen:

a) Kleine und große Mononukleäre mit den Merkmalen der im Blute vorkommenden; rundlich, mit ziemlich breitem, homogenen protoplasmatischem Saume und kompaktem, exzentrischem Kerne.

b) Voluminösere Mononukleäre von epithelioidem Typus, kugelig oder polygonal, mit großem, meist höckerigem Kerne, der mit Chromatinstückchen beladen ist.

3. Sehr zahlreiche polynukleäre Zellen des Blutes, mit neutrophilen Granulationen und einem häufig in Degeneration begriffenen Kerne.

4. Ebenfalls zahlreiche polynukleäre Zellen des Blutes mit eosinophilen Granulationen; bei einzelnen dieser Elemente sind die Granulationen aus dem Protoplasma herausgetreten und haben sich in dem umgebenden Gewebe diffus ausgebreitet.

5. Zellen, welche die Farbenreaktionen der plasmatischen Zellen zeigen, aber nicht die charakteristischen morphologischen Merkmale dieser Elemente; offenbar Mesenchymzellen, spindel- oder sternförmig, mit einem Kern, der entweder kompakt, oder dessen Chromatin unregelmäßig verstreut ist.

6. Sehr zahlreiche Mastzellen von meist beträchtlichem Volum, mit zahlreichen Fortsätzen; auch bei ihnen ist häufig ein Teil der Granulationen aus dem Protoplasmakörper ausgetreten.

7. Voluminöse kugelige, polygonale oder vollständig unregelmäßige Elemente von Riesentypus, mit einem einzigen, großen, blassen, wenig vortretendem Kerne, oder mit mehreren, ebenfalls blassen, aneinandergedrängten, unscharf begrenzten Kernen, mit gleichförmigem, schlecht



sich färbendem Protoplasma, das mit degenerierten Zellfragmenten oder mit ganzen Zellen gefüllt ist, wie rote Blutkörperchen oder neutrophile Polynukleären oder anderen Elementen: Meistens zeigen die eingeschlossenen Körper saure Reaktion.

8. Verschiedenartige Zellfragmente, meist in Form von groben Körnern, oder Kügelchen und kleinen Scheiben, die entweder kompakt oder vakuolisiert sind, fast immer saure Reaktion aufweisen, und entweder ganz frei oder von einem homogenen protoplasmatischen Saume umgeben sind; es gibt darunter Formen, welche an die Russelschen Körperchen andere, welche an die protozoiden Körper erinnern, die mehrmals als Erreger von Neoplasmen beschrieben worden sind.

9. Rote Blutkörperchen in mehr oder weniger gut erhaltenem Zustande, zerstreut oder in kleinen Ansammlungen.

10. Zahlreiche, voluminöse, an Pigment sehr reiche Chromatophoren.

Diese verschiedenartigen Elemente haben ferner, wie bereits gesagt, eine besondere Verteilung, welche zu studieren interessant ist, weil sie uns über die Natur und die Entwicklung des Prozesses und über seine verschiedenen Stadien Aufklärung gibt.

Die reaktiven fibroblastischen Elemente sind im allgemeinen viel häufiger in der Umgebung der Gefäße, besonders zahlreich im oberen Teil des Derma (retikuläre, subpapilläre Zone); überdies kommen sie reichlich vor in den tieferen Teilen des Derma, an der Grenze des Hypoderma und an der Peripherie des granulomatösen Knötchens.

Die neutrophilen Polynukleären sind überall äußerst zahlreich, spärlicher an der Grenze der Epidermis und an der Peripherie des granulomatösen Gewebes, in kompakten Haufen in seinem Inneren. Die eosinophilen Polynukleären sind zahlreicher in den tiefen Teilen des Derma, in Gruppen oder in langen Streifen, fast in einem umgekehrten Verhältnisse zu den neutrophilen Polynukleären.

Die Mastzellen sind spärlich verteilt in der Zone, wo noch Spuren des Bindegewebes erhalten sind, fehlen vollständig im Innern des granulomatösen Gewebes.

Die den plasmatischen ähnlichen Zellen kommen reichlich in den Zonen intensiver fibroblastischer Reaktion in der Nähe der Gefäße vor.

Die mononukleären Elemente vom Typus der Blutmononukleären finden sich ausschließlich mitten in der Masse; in verstreuten Linien, entlang der Gefäßränder.

Die mononukleären Elemente vom Typus der epithelioiden finden sich verstreut in der Masse des Granuloms, zahlreicher im oberen Teile des Derma, an den Grenzen der subpapillären Zonen, wo auch eine intensive fibroblastische Reaktion vorhanden ist.

Die großen, phagozytären Elemente vom Riesentypus sind zahlreicher im oberen Teile der granulomatösen Masse, an den unteren Grenzen der lakunären Zone, überall dort, wo Degenerationserscheinungen, Fragmentation oder Zerstörung der Zellen stärker hervortreten. Außer diesen reaktiven und infiltrativen Elementen müssen noch angeführt werden:



11. Verschiedene Zellformen, deren Genese in besonderen Rückbildungsprozessen zu suchen ist, denen epitheliale Elemente epidermischen Ursprungs unterliegen. Diese Rückbildungsprozesse können folgendermaßen zusammengefaßt werden.

Da es sich um eine an Haaren sehr reiche Zone handelt, so beobachtet man Epithelzapfen, die sich von der Epidermis ins Derma versenken; an der Peripherie des Knötchens kann man beobachten, daß diese Zapfen in den Zonen der Talgdrüsen bis zu den Zonen der Haarfollikel durch die Infiltration mehr oder weniger verändert sind; entsprechend dem granulomatösen Knötchen aber werden diese Epithelzapfen durch das Infiltrationsgewebe zertrümmert, und es entstehen so im Innern des Infiltrates in verschiedener Höhe epitheliale Schollen und Inseln von verschiedener Größe und verschiedenem Erhaltungszustande. Es ist interessant genauer die Trennungsarbeit zu beobachten, welche die infiltrierenden Zellen in diesen Epithelschollen ausführen, in dem sie sich zwischen die epithelialen Elemente schieben und immer tiefer in das Innere der Schollen eindringen. Die auf diese Weise aus dem Zusammenhange losgelösten und immer mehr isolierten Epithelzellen unterliegen fortschreitenden Veränderungen, erscheinen wie spindelförmige, sternförmige, kugelige Elemente, sehr blaß, vakuolisiert, sich gleichmäßig färbend, mit pyknotischem Kerne; dann werden sie fragmentiert und lösen sich auf, wobei zuletzt nur Reste der Kernsubstanz übrig bleiben, die entweder frei bleiben, oder von den phagozytären Zellen aufgenommen werden.

Die Talgdrüsen haben ebenfalls bedeutende Veränderungen erfahren: Trennung der peripheren Zellschichten, Invasion von infiltrierenden polynukleären Zellen; stufenweise Einschließung in das Granulom und darauf folgende Zerstörung. Gleiche Läsionen betreffen auch die Reste der Haarfollikel, welche man im tiefen Anteile des Derma, an den unteren Grenzen des granulomatösen Gewebes beobachtet.

Die Schweißdrüsen und ihre Adnexe (Gefäße, System elastischer Fasern) erscheinen im ganzen in normalem Zustande, gleich jenen, welche sich außerhalb der von dem Granulom okkupierten Zone befinden, und nur hie und da bemerkt man in ihrer Umgebung dünne Streifen infiltrierender neutro- und eosinophiler polynukleärer Elemente. Die sezernierenden Tubuli sind gut entwickelt, die Zellen gut erhalten, mit deutlichem, gut färbbarem, meist im Zentrum des Zellkörpers gelegenem Kerne; man bemerkt zahlreiche Karyokinesen.

Der bemerkenswerteste Umstand ist das Vorhandensein von ziemlich großen Granulationen, welche in bezug auf Anordnung, Beziehungen und chemische Reaktionen besondere charakteristische Merkmale besitzen.

Man beobachtet einige von diesen Körperchen in Form von scharf begrenzten Granulis von etwas länglicher Gestalt auch zuweilen zerstreut im Protoplasma der sezernierenden Zellen, insbesondere im distalen Anteile; aber viel häufiger zu dichten Haufen angesammelt im Körper der



Zellen, welche entweder die gewöhnlichen Schweißdrüsenzellen sind, oder andere Elemente, die keilförmig zwischen den sezernierenden Zellen angeordnet sind, oder sich entlang der Tubuluswand hinziehen, mit der größeren Achse senkrecht zur Achse der Schweißdrüsenzellen.

Wenn sie in diesen letzteren sich befinden, so nehmen sie deren distale Hälfte mehr oder weniger vollständig ein und lassen den Kern noch deutlich sehen; wenn sie sich in den anderen Zellen befinden, so füllen sie sie dicht an, indem sie so eine Art von kompakten, pyramidenförmigen oder ovalen Haufen bilden (in denen man nicht immer deutlich den Kern zu sehen vermag). Es läßt sich schwer sagen, ob es sich auch in diesem Falle um Schweißdrüsenelemente handelt oder nicht; die erstere Hypothese, welche für die pyramidenförmigen Zellen am annehmbarsten ist, läßt sich hingegen für die basalen oder spindelförmigen, entlang der Stützmembran des Tubulus angeordneten weniger gut aufrecht erhalten; in diesem Falle könnte man ebenso an mesenchymale Stützelemente (Kupfersche Zellen) als auch an modifizierte (den Panethschen Zellen ähnliche) Schweißdrüsenzellen denken.

Die Häufigkeit dieser granulösen Ansammlungen ist sehr verschieden; manche Tubulusschnitte sind von ihnen ganz frei; andere zeigen bis zu fünf und acht. Weder die gewöhnlichen Schweißdrüsenzellen, noch auch jene Elemente, welche eine größere oder geringere Menge dieser Granulationen enthalten, zeigen irgend eine Spur von degenerativen Erscheinungen. Es handelt sich wahrscheinlich um Bildungen, welche nicht zu einem involutiven oder regressiven Zellprozeß in Beziehung stehen, sondern eher zu einer besonderen sekretorischen Reaktion auf besondere Reize.

Reaktion dieser Granula:
Hämalaun-Eosin: hell, durchscheinend.
Pikrokarmin: gelblich.
Eisenhämatoxylin: dunkelgrau, schwarz.
Methylenblau: hellgrün.
Saures Fuchsin: hellrot.
Safranin: rosarot.
Silberimprägnierung: gleichmäßig dunkelgrau.
Reagentien auf Fettsubstanzen: negativ.

Fassen wir also die bei der Untersuchung des mykotischen Prozesses gesammelten Beobachtungen zusammen, so können wir zu folgenden Schlüssen gelangen:

I. Die Läsionen, welche an den Stellen zu beobachten sind, welche von einem Prozesse von ekzematoidem (prämykotischem) Typus ergriffen sind, bilden gleichsam eine Skizze, ein Präludium jener Prozesse, welche dann in klarer und vollständiger Weise in den rein mykotischen Herden (vom klinischen Typus des großen Tumors) auftreten.



II. Der mykotische Prozeß erscheint im wesentlichen von granulomatösem Typus und ergreift in diffuser Weise das Mesenchymgewebe in einer Reihe von Erscheinungen, die folgendermaßen zusammengefaßt werden können:

α) Intensive subpapilläre und papilläre Gefäßhyperämie, intensive seröse Exsudation, imponierendes Ödem der oberen Schichten des Derma und Infiltration in loco.

β) Intensive Zerstörung des reifen Bindegewebes bis zur vollständigen Vernichtung des fibrösen Derma und seiner Derivate

γ) Intensive Reizung des jungen Mesenchymgewebes mit reichlicher und mannigfaltiger fibroblastischer Produktion, und Bildung eines labilen pseudoretikulären Balkenwerkes.

δ) Bildung ausgedehnter, kompakter Infiltrationsmassen, welche vorwiegend aus Elementen medullären Ursprungs bestehen; reichliches Vorhandensein neutrophiler und eosinophiler Polynukleärer; Fehlen von typischen lymphoiden Elementen.

ε) Sehr intensive regressive Prozesse in dem labilen neugebildeten Gewebe, mit verschiedenen Degenerationen, Auflösung, Zerstörung der Zellen und ihre schließliche Aufnahme durch besondere phagozytäre Elemente; Erzeugung der mannigfaltigsten Formen von regressivem Zelleben.

ζ) Zerstörung aller Hautadnexe durch den invadierenden Prozeß; als besondere reaktive Erscheinung die Bildung von besonderen Sekretionsgranulis im Protoplasma der sezernierenden Zellen der Schweißdrüsen.

Wegen des raschen Verlaufes und wegen des spärlichen Vorhandenseins der „prämykotischen" Prozesse nähert sich unser Fall den Formen der sogenannten Mykosis fungoides d'emblée; diesem Typus wird er auch ähnlicher durch die Entwicklung der ausgesprochen mykotischen Manifestationen mit dem anfänglichen Aussehen von akuten Follikulitiden und rapidem Übergange zu neoplastoiden Formen. Die pathologisch-anatomische Untersuchung zeigt die Unrichtigkeit der Bezeichnung „prämykotisch", welche Hauteffloreszenzen gegeben wurden, die in skizzenhafter Weise dieselben Veränderungen aufweisen, durch welche die ausgesprochenen mykotischen Effloreszenzen charakterisiert sind, so daß der anatomische Befund solcher Läsionen zu einer Frühdiagnose von

höchster Wahrscheinlichkeit führen kann: Der Charakter des Infiltrates, und mehr noch in wirklich ganz besonderer Weise der Zustand intensiven Ödems, sowie das schwammige Aussehen der papillären Zone sind diagnostische Merkmale von fast absolutem Werte. Ferner sind die anatomischen Veränderungen, die den neoplastoiden mykotischen Formen zugrunde liegen, so charakteristisch, daß bei ihrem Vorhandensein ein Zweifel schwer aufkommen kann: Wohl unterschieden von jeder Form eines echten Neoplasma, besitzen sie auch wertvolle Unterscheidungsmerkmale gegenüber den verschiedenen Hautgranulomen.

Das Fehlen scharfer Grenzen sowohl nach oben als auch nach unten, und das Fehlen deutlich hervortretender Knötchenherde; ein außerordentlicher Polymorphismus der Zellen, stets mit sehr hervorragender Beteiligung der myeloiden Elemente (Polynukleären); die intensive destruktive Tätigkeit, welche keinen Teil und kein konstituierendes Element der ergriffenen Gewebe verschont, und infolge hievon die Reichhaltigkeit und Mannigfaltigkeit der regressiven, phagozytären, resorptiven Erscheinungen; und besonders das Gesamtbild, welches zum Teil durch die Verteilung der konstituierenden Elemente, zum Teil durch das intensive Ödem und die Ausdehnung der Lymphwege und der interstitiellen Räume entsteht, die eine charakteristische Weichheit und Schlaffheit des Infiltrates bedingen, welches dabei dennoch den Zusammenhang bewahrt; alle diese Momente zusammengenommen können keinen Zweifel über die morphologische Diagnose aufkommen lassen.

Man hat lange über das Vorhandensein und die Bedeutung eines lymphoiden Fundamentalretikulums diskutiert; es war namentlich in der ersten Periode der diesbezüglichen Untersuchungen, daß man auf diesen Umstand Gewicht legte, in der vorgefaßten Absicht, je nach Vorhandensein oder Nichtvorhandensein dieser Bildung die lymphoide Natur der Läsion anzunehmen oder zu bestreiten.

Mir scheint es, daß man das feine, diskontinuierliche und unregelmäßige Grundgewebe des Granuloms nicht als etwas Neues, an die besondere Natur der Affektion wesentlich Gebundenes auffassen darf, sondern vielmehr als einen einfachen



Überrest des präexistierenden Bindegewebes, das durch die seröse Durchtränkung und die Invasion der infiltrierenden Elemente auseinandergedrängt, gedehnt und teilweise zerstückelt worden ist.

Die Blutformel hat bei der Mykosis einen sehr geringen diagnostischen Wert. Hat man nicht Gelegenheit eine mikroskopische Untersuchung der Haut vorzunehmen, so klärt sie uns nicht wesentlich über die Natur der Hauterscheinungen auf und kann uns sogar irreleiten. Es sind die verschiedenartigsten Blutbefunde in Fällen beobachtet worden, in denen die Mykosis durch histologische Untersuchung zweifellos diagnostiziert war: Blutformeln von relativer und absoluter Lymphoadenie und Myeladenie, Eosinophilie, polynukleärer Leukozytose, auch vollkommen normaler Blutbefund. In unserem Falle ist eine ausgesprochene Eosinophilie bemerkenswert, die einerseits zu dem Symptome Pruritus paßt, andererseits zu dem reichlichen Vorkommen von Eosinophilen in den Hautläsionen. Aber die an den blutbildenden Organen sich darbietende reaktive anatomische Basis entspricht nicht jener, wie man sie in den Fällen von echter Lymphadenie oder Myeladenie findet, wenn auch die Blutformel irreführen könnte; man findet vielmehr in den blutbildenden Organen einen Zustand gewöhnlicher Reizung, mit den Merkmalen, welche sehr vielen allgemein infektiösen Formen gemeinsam sind, oder es besteht dort eine Wiederholung (Metastase? primäre Herde?) des granulomatösen Hautprozesses. Die Differentialdiagnose gegenüber der typischen Lymphadenie ist genau, scharf und leicht; handelt es sich um Lymphogranulomatose mit knötchenförmigen Hautmanifestationen, so sind die morphologischen Merkmale der Haut- und Drüsenläsionen nicht so scharf von jenen bei Mykosis zu unterscheiden, weil es sich um zwei granulomatöse Prozesse mit ausgesprochenem Zellpolymorphismus handelt; aber bei der Mykosis fungoides finden wir einen Prozeß von sehr diffusem Typus, der destruierend wirkt, ohne Tendenz zu narbiger Ausheilung; bei der Lymphogranulomatose hingegen haben wir einen Prozeß von knötchenförmigem Typus, dem eine vorwiegend epithelioide Produktion mit intensiver fibröser Reaktion zugrunde liegt. Bei beiden Affektionen kann der Blutbefund



ein sehr verschiedenartiger sein und hat aus diesem Grunde nur eine sehr geringe diagnostische Bedeutung; hingegen kann man sich bei Stellung einer Differentialdiagnose mit Sicherheit besonders auf den klinischen Befund der Hautmanifestationen und insbesondere der beim lymphogranulomatösen Prozesse konstant vorkommenden Adenopathien stützen. Im allgemeinen gelingt es ziemlich leicht die Diagnose eines hieher gehörenden Falles mit Sicherheit zu stellen, wenn man den allgemeinen Verlauf der Affektion beachtet und wenn man die drei Hauptbefunde u. zw. Blutformel, anatomische Struktur der Hautmanifestationen, Natur der Läsionen der hämopoetischen Organe (besonders der Lymphdrüsen) einer vergleichend kritischen Prüfung unterzieht. Aber trotz alledem gibt es Krankheitsbilder, welche sich nur schlecht den in ihren Hauptzügen jetzt festgelegten Typen einfügen lassen. Es handelt sich um Fälle, welche Modifikationen in der feinen Struktur der Manifestationen und in den Beziehungen zwischen den verschiedenen Krankheitssymptomen aufweisen, und die auf sehr verschiedene Weise gedeutet werden können: Entweder als Abweichungen vom klassischen Verlauf durch Kombination mit verschiedenen dazugekommenen und sich gegenseitig komplizierenden Prozessen (z. B.: Lymphadenie und Tuberkulose, Lymphadenie und Lymphogranulomatose, Lymphadenie oder Mykose und Staphylo-Streptokokkeninfektionen etc.); oder als atypische Formen eines einheitlichen spezifischen Prozesses, oder als vereinzelte Fälle von unbekannten, oder schlecht bekannten Affektionen.

Arndt I. Adenopathie. Spleno-hepatomegalie.

4,200.000; 30.000 (gr. Lymphoz. 60%; kl. Lymphoz. 2%; neutr. Polyn. 18%; eosinoph. Polyn. 20%). Befund von Infiltraten mit Zellpolymorphismus sowohl in der Haut wie auch in den inneren Organen.

Rötung und diffuse Schwellung der ganzen Haut, besonders des Gesichtes (Leontiasis), stellenweise mit Exsudation. Intensivster Pruritus. Zerstreute dermo-hypodermische Geschwülstchen, welche in 10—15 Tagen verschwinden, ohne eine Spur zu hinterlassen.

Anhäufungen und Infiltrate im mittleren und oberen Teile des Derma mit scharfen Grenzen gegen die tiefliegenden Teile. Polymorphes Infiltrat: Lymphozyten, Lymphoblasten, Plasmazellen, Mastzellen, zahlreiche Eosinophile, Riesenzellen mit knospendem Kerne oder mit mehreren Kernen.

Radaelli. Adenopathie. Spleno-hepatomegalie.

Suppurative, nekrotische Erweichung einer Inguinaldrüse.

In sämtlichen lymphoiden Organen besteht nicht ein hypertrophischer, sondern echt neoplastischer Prozeß, mit Bildung eines Gewebes, das denselben Typus aufweist, wie jenes der Hautknoten.

Blutbefund der aleukämischen Lymphadenie.

1. Erythem, teilweise pityriasiform; 2. Papulöse Formen; 3. Knötchenformen (zum Teil exulzeriert).

Pathologisch-anatomische Läsionen, welche von anscheinend normaler Haut bis zu den Knötchenformen stufenweise fortschreiten; in letzteren infiltrative Anhäufung von lymphoiden Elementen verschiedener Größe, davon die kleinsten von lymphozytärem Typus; bei einigen der größeren Elemente kann man nicht entscheiden, ob der Kern in Knospung begriffen ist oder ob sie mehrere Kerne enthalten. Große Elemente mit mehreren Kernen in Karyokinese; wenige Plasmazellen; viele Mastzellen; keine Eosinophile; an der Peripherie des Infiltrates Riesenzellen mit mehreren (peripherischen) Kernen.

Migliorani. Polyadenitis. Splenomegalie. Nephritis acuta. Ikterus-Diarrhoe.

4,000.000—3,000.000; 7000—14.000 (23—49% kl. Mononukl., 3 bis 10% gr. Mon., 40—62% neutroph. Polyn., 3—16% eosinoph. Polyn.)

In allen inneren Organen Befund von Knötchenformen von fibro-epithelioid-plasmazellulärem Typus, mit Riesenelementen in perivasaler Anordnung. Granulomatöser Prozeß.

Anfangs juckende erythematöse und papulo-vesikulöse Formen; später Knötchenformen und Plaques, welche ulzerieren und spontan ausheilen. Zuletzt Erythrodermia desquamativa mit schubweise auftretender Abschuppung; knotenförmige Effloreszenz mit spontaner Rückbildung.

Untersuchung eines Knötchens: Ein dichtes Infiltrat im oberen Teile des Derma; Mononukleäre von modifiziertem lymphozytären Typus; viele Plasmazellen, viele Mastzellen; viele neutrophile Polynukleäre; Bildung von Hornperlen mit einem peripheren Kranze von Riesenzellen (Ursprung aus Bindegewebszellen).

An verschiedenen Stellen der erythrodermischen Haut beobachtet man ein Infiltrat, das den Perlenbildungen analog ist, hie und da mit Tendenz zu bindegewebiger Organisation.

In allen drei Fällen entspricht der Blutbefund einer aleukämischen oder subleukämischen Lymphadenie; den Fällen Arndt-Migliorini ist eine intensive Eosinophilie gemeinsam, die mit einem hochgradigen Pruritus gleichen Schritt hält.

Das klinische Bild nähert sich im Falle Arndt mehr jenem der Lymphadenie mit Tumorbildung; in den anderen beiden Fällen mehr jenem der Mykosis mit prämykotischem, erythematös-papulösem Stadium. Aber in keinem der drei

Fälle spricht der anatomische Befund in bestimmter Weise für eine der fraglichen Formen. Man beobachtet einen Zellpolymorphismus, der sich mit gleichen Merkmalen in den Hautläsionen und in allen inneren Organen wiederholt; ein Aussehen, das mehr dem mykotischen oder fibroepithelioïden Granulom als einem leukämischen Prozesse entspricht; und da der pathologische Befund in den hämopoetischen Organen der gleiche ist, so muß man geneigt sein, die Diagnose Lymphadenie auszuschließen.

Einen Punkt möchte ich noch berühren und zwar die Läsionen der Schweißdrüsen. Man hat in der letzten Zeit mit Recht dem Studium der Pathologie der eliminatorischen Funktionen dieser Drüsen Bedeutung beigemessen, insbesondere in bezug auf die Zustände allgemeiner Intoxikation und schlechter Nierenfunktion, und bekannt sind die Beobachtungen von Lombardo, Colombo, Faccini über Quecksilbervergiftungen, von Rebaudi und Fossati bei Affektionen in der Gravidität und in der gynäkologischen Pathologie. Man hat sehr wesentliche Läsionen von mannigfachem Typus gefunden, welche zeigen, einen wie lebhaften Anteil diese Organe an der Elimination toxischer Substanzen aus dem Organismus nehmen, und wie sie selbst durch die Passage des toxischen Materiales durch die sie zusammensetzenden Elemente leiden. Bei der Lymphadenie und bei der Mykosis wurden von verschiedenen Autoren Läsionen der Schweißdrüsen beobachtet, die zum Teile direkt von dem spezifischen lokalen Prozesse abhingen, zum Teil die Merkmale einer indirekten Reaktion auf einen allgemeinen Intoxikationszustand trugen: Audry, Nicolau, Pinkus, Kreibich, Unna, Hallopeau, Elsemberg, Bosellini, Arndt führen an: Zustände von fettiger Degeneration, Exfoliation, Kernrückbildungen, zystische Dilatation der Schweißdrüsen. Wir haben in unseren Fällen verschiedene Läsionen beobachtet u. zw.: 1. In dem Falle von akuter leukämischer Lymphadenie mit Kachexie fanden wir in Schweißdrüsen, welche von dem spezifischen leukämischen Prozesse nicht betroffen waren, trübe Schwellung, Vakuolenbildung, Kernzerfall und starke Epithelexfoliation. 2. In dem Falle von chronischer leukämischer Lymphadenie mit Hautlymphomen haben wir im



wesentlichen mechanische Läsionen angetroffen, die zum Teil auf Kompression und beginnenden Zerfall, verursacht durch die periglanduläre lymphomatöse Anhäufung, zurückzuführen waren, zum Teil auf die Verlegung des Schweißdrüsenausführungsganges in seinem oberen Teile (Diskontinuität der Zellreihen, Änderungen der Form, zystische Dilatationen). 3. In dem Falle von Polylymphomatosis mit Anfällen von intensivem Pruritus und starkem Schwitzen haben wir in den von einem gewöhnlichen leukozytären Infiltrat umgebenen Drüsen einen Zustand intensiver, funktioneller Hypertrophie beobachtet (Karyokinesen, pseudopapillomatöse Bildungen mit nachfolgender Exfoliation). 4. In dem Falle von Mykosis fanden wir in den Anfangsstadien bei den prämykotischen Manifestationen, in ausgesprochenstem Grade bei den Formen von Tumortypus Besonderheiten, mit denen wir uns ausführlich bei der histologischen Beschreibung beschäftigt haben. Es bestehen besonderen Granulationen, die zerstreut oder zu Häufchen angesammelt in den parietalen Elementen und in den Schweißdrüsenzellen selbst vorkommen; Granulationen mit wenig scharfen chemischen Merkmalen (zweifellos, aber nicht intensiv und nicht spezifisch azidophil), und deren Erscheinen weder von groben noch von feinen Veränderungen des Protoplasmas und des Kernes der Zellen begleitet ist.

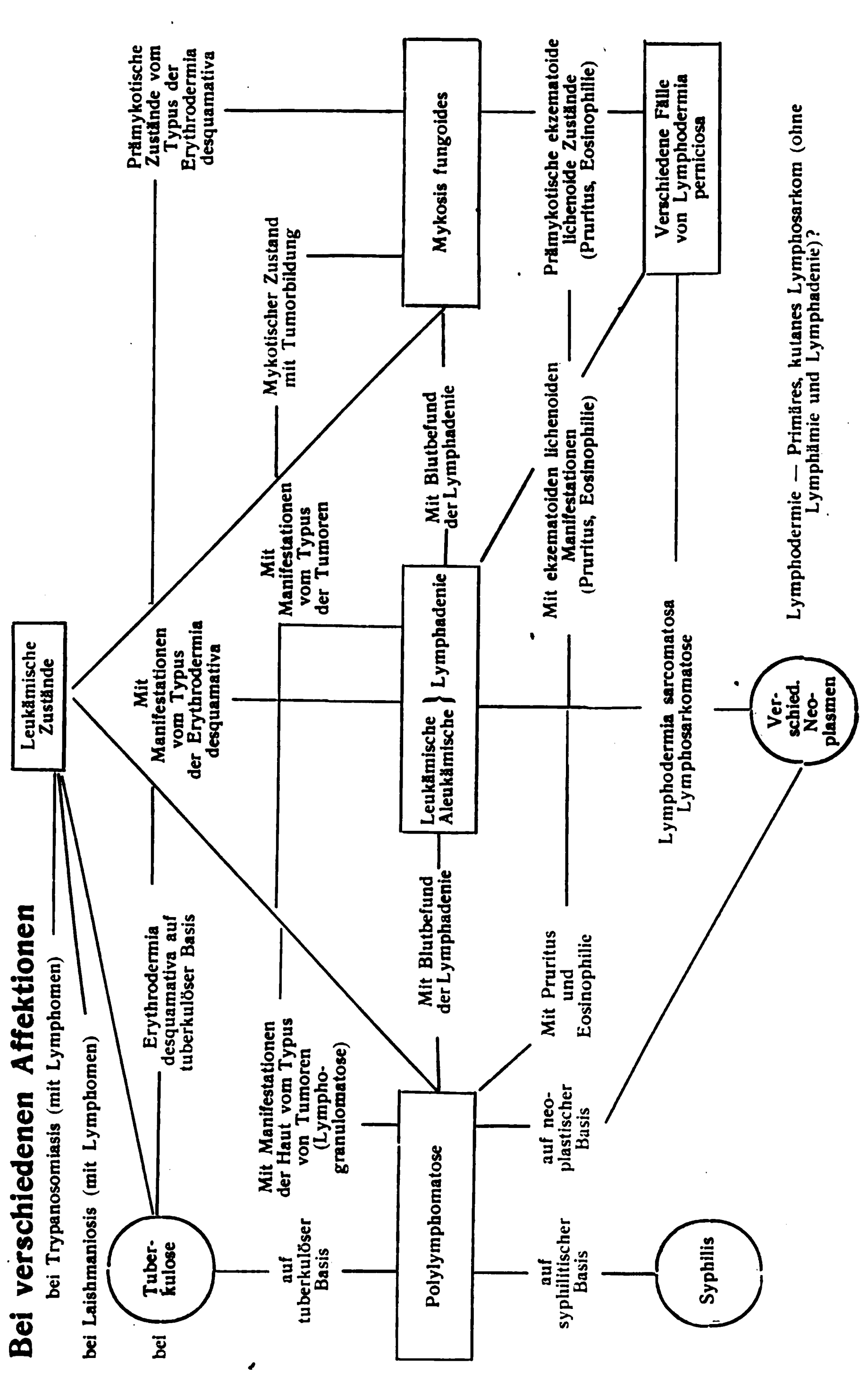
Diese granulären Bildungen können gedeutet werden: Entweder als Material innerer oder äußerer Sekretion, das von den sezernierenden Drüsen erzeugt wird, oder als eine besondere Form von Degeneration des Protoplasmas; oder aber als Material, das von außen her in die Drüse eingedrungen ist. Alles spricht für eine Ausschließung der letzten beiden Hypothesen und für die Annahme der ersten; mehr kann jedoch über die Bedeutung und die genauere Natur dieser Granula nicht gesagt werden. Ich habe diesbezüglich vergleichende Untersuchungen auf breiter Basis bei allen Affektionen und Veränderungen der Haut angestellt, konnte jedoch bis jetzt zu keiner definitiven Schlußfolgerung gelangen.

Wir haben gesehen, wie viele und was für Beziehungen die drei Affektionen, mit denen wir uns so lange beschäftigt haben, untereinander und mit anderen Krankheitsformen ver-



binden; in dem beigefügten Schema (v. p. 116) habe ich versucht, diese gegenseitigen Beziehungen, diese Annäherungen mannigfacher Art wiederzugeben. Es sind Gründe besonders klinischer und pathologisch-anatomischer Art, welche als Basis für diese Annäherungen und Beziehungen dienen; Gründe, die einen allgemeinen Wert haben und ihn auch beibehalten werden, wenn unsere ätiologischen Kenntnisse uns gestatten werden, exaktere Klassifikationen aufzustellen. Eine gemeinsame Basis tuberkulöser Natur vereinigt jedoch in sicherer Weise wenigstens einen Teil der Fälle von Polylymphomatosis mit den durch den Kochschen Bazillus verursachten Drüsenaffektionen. Ein gemeinsames Bild absoluter und relativer Lymphadenie können die Polylymphomatosen und Mykosen mit der Lymphadenie im engeren Sinne aufweisen; und ähnliche leukämische Zustände können sich bei verschiedenen Allgemeininfektionen vorfinden (Trypanosomiasis, Leishmaniosis, Tuberkulose). Polylymphomatose, Mykosis fungoides und Lymphadenie können ein gemeinsames Symptombild von Pruritus und Eosinophilie darbieten, das bei den beiden letzteren Affektionen auch von ähnlichen klinischen Formen von ekzematoidem Typus begleitet sein kann. Mykosis fungoides und Lymphadenie können auch gemeinsame Manifestationen von desquamativer Erythrodermie aufweisen, die sich der Erythrodermie auf tuberkulöser Basis so weit nähern, daß sie klinisch mit ihr verschmelzen können. Polylymphomatose mit Bildung von Hauttumoren und Mykosis im Stadium der Tumorbildung nähern sich einander durch den granulomatösen Befund, der sie mehr oder weniger scharf von dem Typus der von den Lymphomen repräsentierten Infiltration „sui generis“ abtrennt. Vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte aus betrachtet, gelangt man stufenweise vom leichten und verstreuten lymphoiden Infiltrate, das in den leukämischen Anfangsstadien (auch dort, wo die klinische Untersuchung nichts Pathologisches ergibt) angetroffen wird, die von mannigfachen entzündlichen, sicher nicht leukämischen Zuständen schwer zu unterscheiden sind, zu der invadierenden, destruierenden Form, die wegen all ihrer Merkmale sich schwer von dem echten, malignen Neoplasma unterscheiden läßt. Wir kehren auf diese Weise zu unserem ursprünglichen Ausspruche




Bei verschiedenen Affektionen
bei Trypanosomiasis (mit Lymphomen)
bei Laishmaniosis (mit Lymphomen)
bei
Tuber-kulose
Leukämische Zustände
Erythrodermia desquamativa auf tuberkulöser Basis
Mit Manifestationen vom Typus der Erythrodermia desquamativa
Prämykotische Zustände vom Typus der Erythrodermia desquamativa
Mit Manifestationen vom Typus der Tumoren
Mykotischer Zustand mit Tumorbildung
Mykosis fungoides
Mit Blutbefund der Lymphadenie
Leukämische } Aleukämische } Lymphadenie
Prämykotische ekzematoide lichenoide Zustände (Pruritus, Eosinophilie)
Mit ekzematoiden lichenoiden Manifestationen (Pruritus, Eosinophilie)
Verschiedene Fälle von Lymphodermia perniciosa
Lymphodermia sarcomatosa Lymphosarkomatose
Ver-schied. Neo-plasmen
Lymphodermie — Primäres, kutanes Lymphosarkom (ohne Lymphämie und Lymphadenie)?
Mit Manifestationen der Haut vom Typus von Tumoren (Lympho-granulomatose)
Mit Blutbefund der Lymphadenie
Mit Pruritus und Eosinophilie
auf tuberkulöser Basis
Polylymphomatose
auf neo-plastischer Basis
auf syphilitischer Basis
Syphilis

zurück, daß derselbe Reiz verschiedene Reaktionen hervorrufen kann, und verschiedene Reize die gleiche Reaktion, oder sehr ähnliche Reaktionen veranlassen können.

Literatur.

Sulla Eosinofilia.

Oltre ai trattati generali di ematologia, vedi.

Ballette. Napoli, Coop. Tipografia 1911. — Mischell. Annales de Derm. et Syph. 1907. p. 429. — Bloch. Giorn. ital. mal. ven. e della pelle. 1906. p. 470. — Verrotti. Id. id. 1904. p. 358. — Audibert. Thèse. Montpellier 1913. — Zabrazès. Bull. Soc. An. Phys. Bordeaux 1892. Annales M. Ch. du Centre 1903. — Duchon. Thèse. Bordeaux 1896. — Kolmer. Journal of cut. dis., giugno 1911. p. 389. — Pittaluga. Rivista Clinica de Madrid 15 marzo 1911, n. 6. — Ebbel. Rifer. in Semaine Médicale. 1912. 4 sett. — Mosny-Dumont. Societé de Biologie 20—27 aprile 1913. Rifer. in Semaine Med. 8 maggio 1912. p. 226. — Pascheff. Folia haematologica 1911. XV. Rifer. in S. Med. 17 gennaio 1912. p. 27. — Weinberg. Bull. Soc. Path. Exot. 1908. p. 459, 464. — Sabrazés. C. R. Soc. Biol. T. LX. p. 1097 u. T. LXII. p. 689. — Wilhelm-Delval. C. R. S. B. 12 febbr. 1911. — Billet. C. R. S. B. T. LX. p. 891—1151 u. T. LXII. p. 874. — Stäubli. Deutsches Archiv für klin. Med. 30. Nov. 1905. — Nattan-Larrier. Archive des mal. d. et ven. November 1909. — Martinotti. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie und f. mikr. Technik. 1909. XXVI. — Audibert-Vallette. Comptes Rendues Soc. Biol. 23 marzo 1907. — Lams. C. R. S. B. T. LXII. 16 marzo 1907. Révue de Med. 1902. — Gaillard. C. R. S. B. T. LXI. p. 583. — Bloch-Anbertin. Soc. de Biol. 24 febbr. 1906. — Widal-Burnet. C. R. S. B. T. LX. 7 aprile 1906. — Brissaud-Joltrain. C. R. S. B. T. LXVI. 1909. p. 305. — Fiocco. Scritti festeggiamenti Barduzzi. 1911. p. 205. — Foster. Journal of Med. Res. T. XIX. T. I. — Howard. Journal Med. Res. 3 dic. 1907. — Sabrazés. C. R. Soc. Biol. T. LXIII. p. 715. — Leuret. C. R. S. B. T. LXX. 5 dic. 1911. — Spiethoff. Dermatol. Zeitschr. 1910. Nr. 9—10. — Daccò. Giorn. ital. mal. ven. e della pelle. 1913.

Alterazioni del ghiandole sudorifere.

Colombo. Archivio Scienze Mediche 1910. — Id. Pathologica, 15 sett. 1912. Folia Clinica Chimica ecc. V. III. Nr. 1. — Lombardo. Pathologica. 1 sett. 1912. — Cesaris-Demel. Pathologica. 1908. — Faccini. Patologica. 1912. 15 maggio. — Lombardo. Giorn. ital. mal. e della pelle. 1907. — Rebaudi. Negars Beiträge zur Gebur. u. Gyn. 1911. — Talkte. Archiv für mikroskopische Anatomie. 1903. — Weil. Deutsches Archiv für klin. Medizin. 1911. — Wersiloff. Dissertation.



Bern 1904. — Fossati. Annali Ost. e Ginecol. 1911. Febr. Nr. 2. XXXIII. — Rebaudi. Folia Gynecologica 1911. Vol. VI. p. 2. — Weil. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Vol. CIII. Nr. 5—6.

Leucemidi.

Kundrat. Annales de Derm. et de Syph. 1893. — Du Castel. Id. id. 1894. — Nobl. Id. id. 1898. — Leredde-Weil. Id. id. 1898. — Pelagatti. Giorn. ital. mal. ven. e della pelle. 1904. — Baermann. Archiv f. Dermat. u. Syph. 1906. — Borissowa. Virchows Archiv 1903. — Bromson. Journal of cutan. and ven. diseases 1903—5. — Brunsgaard. Norks. Mag. for Lägend. J. 1907. — Ibid. Folia haematologica 1909. p. 170. — Dubreuilh. Annales de Derm. et Syph. 1905. — Elliot. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1898. — Elsenberg. Vierteljahrsschr. f. Derm. u. Syph. 1877. — Hallopeau-Bareau. Annales de Derm. et Syph. 1905. — Jadassohn. Arch. f. Derm. u. Syph. 1891. — Ibid. IX. dermat. Kongr. 1906. — Leviseur. Journ. of cut. and ven. dis. 1890. — Linser. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1906. — Nicolau. Annal. de Derm. et de Syph. 1904. — Notthafft. Zieglers Beiträge 1899. — Peter. Dermat. Zeitschr. 1894. — Pfeiffer. Wiener klin. Wochenschrift. 1897 Nr. 23. — Pinkus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1899. — Schattuk. Monatsh. f. prakt. Derm. — Schnitter. Dissertation. 1906. — Spiethoff. Arch. f. Derm. u. Syph. 1908. — Taylor. Journ. of cut. and ven. diseases 1893. — Wassermann. Dermat. Zeitschr. 1894. — Wechselmann. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1907. — Westphal. Archiv für klin. Medizin. 1892. — Rahel-Rodler-Zipkin. Virchows Archiv. 1909. Bd. CXCVII. — Heinrich. Archiv f. Dermat. u. Syph. 1911. V. CVIII. Nr. 1—2. — De Amicis. Napoli 1882. — Besnier-Doyon. Annales de Derm. et Syph. 1881. — Fabre. Thèse. Paris 1884. — Philippart. Académie Royale Belgique 1880. — Conheim. Arch. f. pathol. Anat. u. Phys. 1865. — Hochsinger-Schiff. Vierteljahrsschr. f. Derm. 1887. — Joseph. Deutsche med. Wochenschr. 1889. — Besnier. Ann. de Derm. et Syph. 1889. — Cavalié. Thèse de Montpellier. 1895. — Gollasch. Arch. f. Derm. u. Syph. 1892. — Hallopeau-Lafitte. Ann. de Derm. et Syph. 1898. — Hallopeau-Prieur. Id. 1896. — Kaposi. Archiv f. Derm. u. Syph. 1886. — Ibid. Wiener klin. Woch. 1897. — Kreibich. Arch. f. Derm. u. Syph. 1889. — Nekam. Monatsh. f. prakt. Derm. 1897. — Neuberger. Wiener Derm. Kongreß 1892. — Quinquaud. Annales de Derm. et Syph. 1889. — Vidal. Annales de Derm. et Syph. 1889. — Kaposi. Wiener derm. Ges. 1890 u. 1898. — Riehl. II. internationaler Dermat.-Kongreß. Wien 1892. — Wickham. Annales de Derm. et Syph. 1895. — Schwimmer. Ungarischer Dermo-Urologen-Kongreß. 1897. Arch. f. Dermat. 1898. — Kundrat. Wiener klin. Wochenschrift. 1893. p. 212—234. — Körner. II. Kongreß für Dermatol. und Syphilidol. — Renault. Annales de Derm. et de Syph. 1899. p. 252. — Nobl. Wiener dermat. Gesellsch. 24. Mai 1897. — Rottger. Inaug.-Diss. Jena 1893. — Oertel. Archiv f. Dermatol. u. Syph. LIV. 373. — Löwit. Id. LII. 291.



LVII. 296. — Audry. Id. LXIII. 429. LXVII. 455. — Gerschun. Id. LXIX. 278. — Alexander. Id. XCIII. 426. — Scholtz. Id. XCII. 391. — Joseph. Deutsche med. Woch. 1891. — Audry. Annales de Derm. et Syph. 1902. — Gillot. These inaugurale. 1869. — Demange. Ann. de Dermat. et Syph. 1873—74. — Bosellini. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1911. — Mosse. Folia haematologica. Nr. 12. 1904. — Dieulafois. Manuale dl patologia interna 1904. — Stuhl. Deutsche medizin. Woch. Nr. 16. 1906. — Kormoczy. Deutsche mediz. Woch. 1899. — Dutoit. Archiv f. Augenheilk. 4—8. 1903. — Linser. Folia haematologica. 7—8. 1906. — Migliorini. Giorn. ital. mal. pelle e ven. 1906. — Brumm. Beiträge zur klin. Chir. 4—5. 1905. — Edler-Fowler. Zentralblatt für innere Medizin. 1905. — Meyer-Heineke. Deutsches Archiv für klin. Medizin. 88. — Géza-Dieballe. Wiener klin. Woch. Nr. 22. 1897. — Truffi. Gazzetta medica italiana. 1907. — Muscatello. Bullettino Soc. Med. Chir. Pavia. Nr. 8. 1906. — Grotz. Zieglers Beiträge. 3. 39. — Winiwarter. Deutsche Chir. 1892. Nr. 23. — Bettmann in „Prakt. Ergebnisse auf dem Geb. der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Jesionek“. Bergmann. Wiesbaden 1910. — Jordan. Monatsh. f. prakt. Derm. 1909. Nr. 11. — Török. Dermatologische Zeitschr. 1910. Nr. 9—10. — Brexendorf. Inaug.-Diss. Jena 1913. — Arndt. Dermatol. Zeitschrift. 1911. Juli. — Bruusgaard. Archiv f. Dermatologie. 1911. Bd. CVI. — Löwenbach. Archiv f. Dermat. 1899. Bd. XLVIII. — Rusch. Dermat. Zeitschr. 1913. Nr. 1. — Schiffers. Berliner klin. Woch. 1913. Nr. 2. — Eschbach. Annales de Derm. et de Syph. 1913. p. 685. — Nanta. Annales de Dermat. et de Syph. 1913. Jan.-Febr. — Mönckenberg. XV. Deutscher pathol. Kongreß. April 1912. Pathologica. 15. Mai 1912. — Petit. Bull. Pasteur 1911. Nr. 15. p. 686. — Fimmen. Derm. Zeitschr. August 1912. — Hazen. Journal of cut. diseases. Okt. 1912. p. 521. — Bosellini. Poliklinik. Vol. XVII. Mai 1911. — Copelli. Giorn. ital. mal. ven. e della pelle. 1913. Fasz. III. — Hirschfeld-Jacobi. Berl. klin. Woch. 1909. p. 312. — Löwenbach. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1899. Bd. XLVIII. — Löwit. Zentralbl. f. Bakt. 1907. Bd. XLV. p. 600. — Reines. Arch. f. Dermat. u. Syph. Mai 1909. p. 89. — Fischl. Id. id. 1913. September.

Polilinfomatosi.

Rosemblat. Münch. med. Woch. 1909. Nr. 49. — Bertarelli. Pensiero medico 1911. Nr. 39. — Bruusgaard. Arch. f. Derm. u. Syph. 1911. Vol. CVI. p. 595. — Ellermann. Zentralblatt f. Bakteriol. 1908. Bd. XLVI. p. 595. — Brocq-Pautrier. Bull. soc. derm. franç. 1. Juli 1909. p. 260. — Luce. Mediz. Klinik. Vol. 7. Nr. 22. — Fraenkel-Much. Zeitschr. für Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. LXVIII. H. 2. — Chiari. Zentralbl. f. allgem. Pathol. Vol. 22. Nr. 1. p. 8. — Franekel. XV. Kongreß der Deutschen pathol. Ges. April 1912. Pathologica. 1. Mai 1912. — Sternberg. Id. id. id. — Waloz. Id. id. id. — Paltauf. Id. id. Pathologica. 1. Juni 1912. — Nobl. Arch. f. Derm. u. Syph. Dezbr.

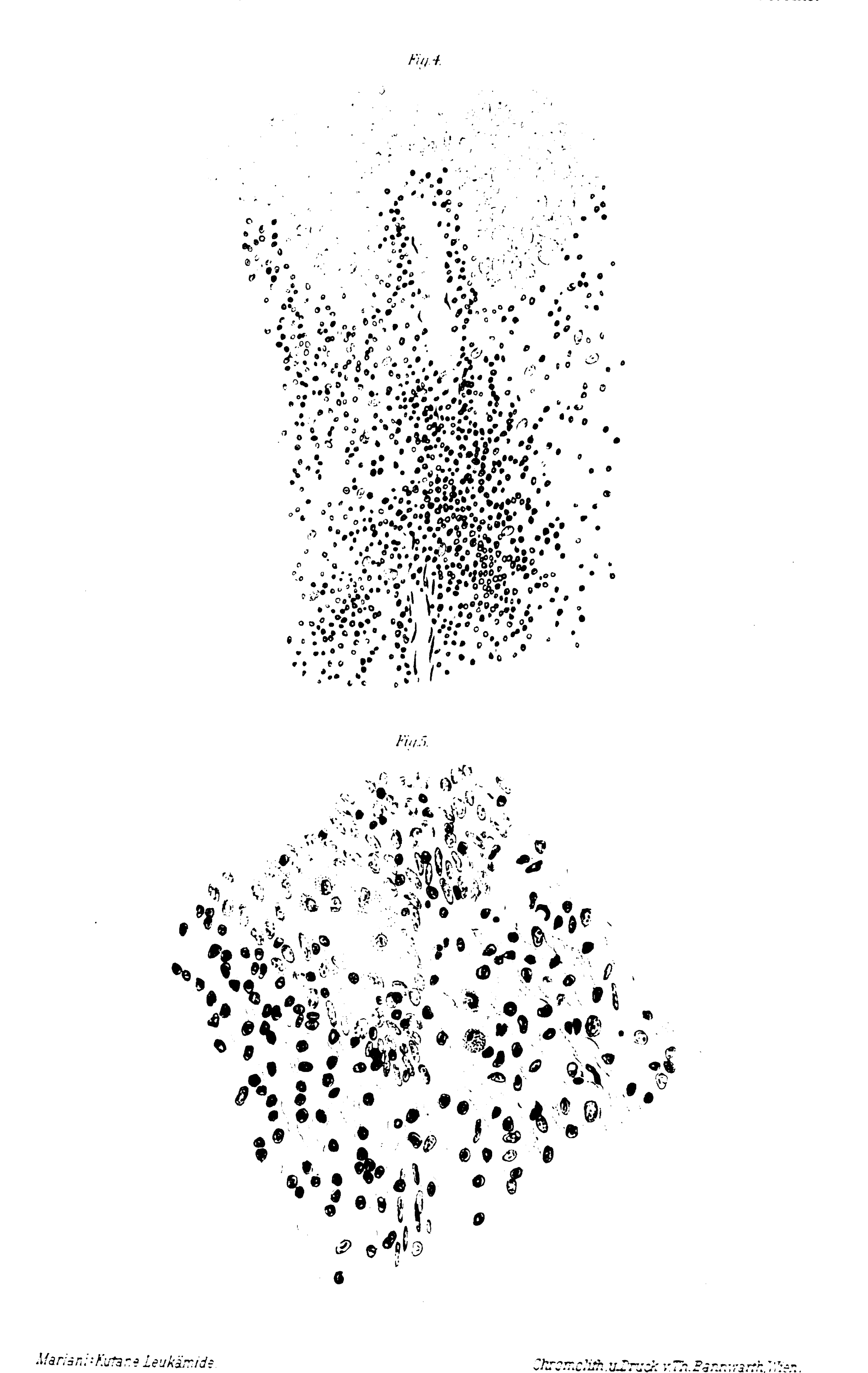




Mariani: Kutane Leukämide.

Chromolith.u.Druck v.Th.Bannwarth, Wien.
Verlag v.W. Braumüller.





Mariani: Kutane Leukämide

Chromolith.u.Druck v.Th.Bannwarth, Wien.

Verlag v. W. Braumüller.

1911. p. 395. id. id. Bd. CX. H. 3. — Mircoli. Pathologica. 1. Juni 1912. — Hanstein. Révue Neurologique. Nr. 13. p. 117. — Kaiser. Ref. in Pathologie. 1. Juni 1912. — Krylow. Id. id. — Joest. XV. Kongreß der Deutschen patholog. Ges. April 1912. Pathologica. 15. Mai 1912. — Bruusgaard. Société scandinave de Dermat. Mai 1910. — Grosz. Zieglers Beiträge. 1906. XXXIX. — Bloch. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1907. Vol. LXXXVII. — Hecht. Arch. f. Derm. u. Syph. 1909. T. XCVIII. Nr. 1. — Bosellini. Poliklinik. 1910. — Naegeli. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1908. — Benda. XV. Kongreß f. innere Mediz. 1897. — Decastello-Hofbaner. Zeitschr. f. klin. Med. Vol. XXXIX. 1900. — Falkenheim. Zeitschr. f. klin. Med. 1904. — Sternberg. Zeitschr. f. klin. Med. 1903. — Samasaki. Zeitschr. f. Heilk. 1904. — Metzner. Wiener klin. Wochenschrift. 1906. — Cornil. Academie de medec. 5—2—07. — Coenen. Zentralbl. f. Chirurg. 1903. — Fischer. Virchows Archiv 1907. — Pace. Clinica Medica italiana 1899—6. — Baümler. Münch. med. Woch. 1904. — Hirschmann. Deutsche med. Wochenschrift. 1904. — Schuz. Wiener klin. Wochenschrift. 1903—5. — Zuppinger. Folia haematologica. 1903—7. — Remert. Deutsche med. Wochenschr. 1905—8. — Gütig. Berliner klin. Wochenschr. 1904. 34. — Cignozzi. Riforma medica 1906. 30—32. — Sbisà. Morgagni I. 1907. 1. — Spijarny. Deutsche mediz. Wochenschr. 1912. 47. — Nowack. Berliner klin. Wochenschr. 1905. — Schrötter. Wiener klin. Woch. 1905. 48. — Steinhaus. Wiener klin. Wochenschrift. 1903. 12. — La Roy. Archiv internat. de Chir. III. 6. — Ricker. Arch. f. klin. Chir. Bd. L. III. — Muscatello. Soc. med. chirurg. Pavia 1906. — Hirschfeld. Berliner klin. Wochenschr. 1908. 50. — Gougerot. Journal de Physiol. et de Pathol. générale 1908. 15. — Gennari. Giorn. R. Acad. Med. Torino 1906. 1—2. -- Brandt. Münch. med. Woch. 1908. 14. — Bonzani. Archivio intern. di Chir. 1910. — Simon. Berl. klin. Woch. 1912. Nr. 19. — Heuch. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CXIII. — Blumberg. Dermat. Zeitschr. 1912. p. 1102. — Arndt. Virchows Archiv. Bd. CCIX. H. 3. — Mac Farlane. Journal of cut. dis. 1913. p. 245. — Bowen. Journal of cut. dis. 1913 sett. — Plate. Derm. Zeitschr. 1914. p. 279. — Jaksch. Prager med. Woch. 1913. 38. — Königstein. Arch. für Dermatologie und Syphilis. 1914.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XL u. XLI.

Fig. 1 und 2. Lunge eines Meerschweinchens, das subkutan mit Drüsenmaterial von einem Kranken mit fibroepithelioider Polylymphomatose geimpft wurde. Knötchenformen und peribronchiale Läsionen.

Fig. 3. Gesamtansicht einer papulo-vesikulösen hämorrhagischen Effloreszenz auf leukämischer Basis.

Fig. 4 und 5. Details der dermischen und epidermischen Läsionen bei der in Fig. 3 abgebildeten Form.

Eingelaufen am 17. Juni 1914.

Aus der syphilidologischen Klinik des Karolinischen Instituts (Vorstand: Prof. Dr. J. Almkvist) und der bakteriol. Abteilung der Med. Staatsanstalt (Vorstand: Prof. Dr. A. Pettersson) Stockholm.

Gonokokkenabszess am linken Oberarm (Vakzin- und Serumbehandlung).

Von Dr. **J. Reenstierna.**

Von den bei Gonorrhöe vorkommenden metastatischen Komplikationen gehören die im Unterhautbindegewebe zu den seltensten.[1]) Folgender mir von meinem Chef Prof. Almkvist freundlichst überlassener Fall dürfte daher von Interesse sein.

18jähriger Arbeiter. Aufgenommen in das Krankenhaus zu St. Göran am 29. Dez. 1913 mit einer drei Tage alten, behandelten Urethritis. Seit zwei Tagen außerdem Schmerzen und Druckempfindlichkeit über dem linken Schultergelenk.

Befund am 29. Dezember. Purulenter Ausfluß aus der Urethra. Keine Gonokokken. Bei der Zweigläserprobe ist die erste Harnportion fast klar, die zweite ganz klar. Keine Follikulitiden, keine Anschwellung des dorsalen Lymphstranges. Die Inguinallymphdrüsen nicht vergrößert. Epididymides und Prostata normal. Schwellung und Empfindlichkeit über dem linken Schultergelenk; aktives und passives Bewegungsvermögen daselbst so gut wie vollständig aufgehoben.

Behandlung: Zedrolinol ein Teelöffel dreimal des Tages. Gonargin: 29. Dez. 5 Millionen Keime; 2. Jan. 1914 10 Millionen; 6. Jan. 15 Millionen; 9. Jan. 25 Millionen; 12. Jan. 50 Millionen; 17. Jan. 50 Millionen.

3. Jan. 1914. Linker Oberarm beträchtlich angeschwollen, besonders über der Bizepsmuskulatur, wo er sich ziemlich hart anfühlt. Die Haut über diesem letzteren Gebiet lebhaft gerötet. Starke Empfindlichkeit. Der linke Unterarm in seiner oberen Hälfte stark ödematös angeschwollen. Keine Rötung der Haut. Keine Empfindlichkeit.

7. Jan. Auf dem stark geröteten Gebiet über der Bizepsmuskulatur findet sich heute eine hühnereigroße Vorwölbung mit deutlicher Fluktuation. Die Haut im Zentrum etwas blasser als am Rande. Die Anschwellung des linken Unterarms zurückgegangen. Das Schultergelenk

[1]) Eine Zusammenstellung zuvor beschriebener, in der mir zugänglichen Literatur angetroffener Fälle nebst meinem eigenen findet sich in einer Tabelle am Ende dieses Aufsatzes.



andauernd empfindlich. Unter sterilen Kautelen wurde behufs Anstellung von Kulturversuchen die fluktuierende Partie punktiert. Ungefähr 5 *ccm* ziemlich dünnflüssigen Inhalts von blutigem, schleimig-eitrigem Aussehen wurden mittels Spritze herausgesogen. Aussaat in 6 Röhren mit einem von mir zur Gonokokkenzüchtung mit großem Erfolg angewandten, von Prof. A. Pettersson zusammengesetzten Substrat (Gehirn-Aszites-Agar) gemacht. Ausstrichpräparate von dem Inhalt zeigten ziemlich viel Schleim und ferner rote Blutkörperchen und vor allem Eiterzellen. In diesen letzteren wurden hie und da Gruppen von mittelst Methylenblau leicht färbbaren, gramnegativen, semmelförmigen Diplokokken angetroffen. Andere Mikroorganismen waren nicht nachzuweisen.

8. Jan. Während der Nacht ist reichlich Inhalt aus dem Abszeß herausgeflossen. Die Anschwellung ist geringer, ebenso die Rötung und die Empfindlichkeit. In sämtlichen gestern besäten Röhren finden sich nach ungefähr 24 Stunden bei 37° Reinkulturen von ca. 1 *mm* breiten, halbdurchsichtigen Kolonien von zähschleimiger Konsistenz. Sie erweisen sich als aus gramnegativen, mit Methylenblau leicht färbbaren Kokken bestehend, mit den in Gonokokkenkulturen gewöhnlichen Charakteren: Mischung von typischen Semmelformen und mehr oder minder degenerierten Individuen. Zur weiteren Bestätigung der Gonokokkenidentität des reingezüchteten Mikrorganismus wurden auch Versuche, ihn auf einigen gewöhnlichen Substraten fortzuzüchten, sowie ferner Tierversuche angestellt (siehe unten).

10. Jan. Die Anschwellung am Oberarm hat wieder zugenommen. Operation (Prof. Almkvist): Hautschnitt. Sobald dieser gemacht worden, flossen etwa 50 *ccm* dünnflüssigen, schleimigen, etwas blutigen, mit Eiter vermischten Inhalts heraus. Über dem oberen Teil der Bizepswölbung gelangt man in eine mit eitrigen Granulationen austapezierte, mandarinengroße subkutane Abszeßhöhle hinein. Gewebsfetzen wurden zwecks mikroskopischer Untersuchung herausgeschnitten. Härtung derselben teils in 4%igem Formalin, teils in absolutem Alkohol. Die Wundhöhle wurde mit in Albarginlösung (2·5/1000) getränkten Tampons tamponiert.

12. Jan. Wunde in Heilung begriffen. Sublimatspülungen. Trockene Tampons.

18. Jan. Aus der Wundhöhle tritt heute mit nekrotischen Klumpen vermischter, eitriger Inhalt aus.

21. Jan. Bretthartes, kinderhandgroßes Infiltrat, sich von dem Wundrande aus über die lateralen und den oberen Teil des Bizepsbauches hin erstreckend. Bewegungsvermögen andauernd beträchtlich eingeschränkt.

Da das Gonargin keine sichere Einwirkung auf den Prozeß am linken Oberarm ausgeübt hatte, beschloß ich einen Versuch mit einem von mir hergestellten Vakzin von dem aus dem Abszeß des Pat. reingezüchteten Gonokokkus zu machen.

23. Jan. Pat. hat heftige Schmerzen im Arm die ganze Nacht hindurch gehabt und hat sie noch andauernd. Temp. 38·8°[1]) Injektion

[1]) Die Temperatur des Pat. ist seit der Aufnahme ins Krankenhaus



intragluteal von etwa 10 Millionen Keimen autogenen Vakzins. Temp. am Abend 40°. Etwas Kopfschmerzen und Frostanfälle.

24. Jan. Temp. heute Morgen 38·2°. Alle Schmerzen im Arm vollständig verschwunden. Die Empfindlichkeit im linken Schultergelenk hat dagegen zugenommen. Temp. am Abend 40°.

25. Jan. Temp. am Morgen 39·2°. Das Infiltrat beträchtlich vermindert. Eine Menge eitrigen, mit dicken Klumpen vermischten Inhalts wird aus der Wundhöhle herausgepreßt. Der Arm ganz unempfindlich. Das Schultergelenk empfindlich wie gestern. Temp. am Abend 40·4°. Puls etwas ungleichmäßig, Frequenz 120. Digalen, Kampfer.

26. Jan. Die Anschwellung am Arm vollständig verschwunden. Von dem Infiltrat ist ein kleinerer Rest im oberen Teil des Arms noch vorhanden. Das Schultergelenk andauernd empfindlich an einem Punkt über dem Humeruskopf. Die Empfindlichkeit ist dort niemals vollständig verschwunden gewesen. Die Beweglichkeit andauernd beträchtlich eingeschränkt. Temp. 37·8°—39·6°.

27. Jan. Temp. morgens 36·8°, abends 37·8°.

31. Jan. Der Arm, der während der letzten Tage ungefähr wie am 26. gewesen ist, zeigt heute wieder eine Anschwellung über dem Schultergelenk. Die Empfindlichkeit hat dort zugenommen. Der Infiltratrest noch vorhanden. Temp. 37°—39·7°.

Obwohl das autogene Vakzin einen guten Einfluß auf das Infiltrat am Oberarm gehabt zu haben schien, wollte ich doch mit Rücksicht auf die Temperatursteigerungen und den herabgesetzten Zustand des Pat. nicht diese Behandlung fortsetzen. Statt dessen beschloß ich, ein von mir hergestelltes polyvalentes Antigonokokkenserum zu versuchen, über das ich in anderem Zusammenhange berichten werde.

2. Febr. Temp. am Morgen 36·7°. Status wie am 31. Jan. Um 6 Uhr nachm. intragluteale Injektion von 10 *ccm* Serum. Die Temperatur, die kurz vor der Injektion 38·5° betrug, stieg später am Abend auf 39·4°. Gegen 10 Uhr abends fühlt sich Pat. besser. Die Empfindlichkeit in der Schulter ist etwas geringer.

3. Febr. Die Empfindlichkeit in der Schulter ist bis auf den obenerwähnten Punkt über dem Humeruskopf verschwunden. Die Anschwellung vermindert. Der Infiltratrest weicher. Pat. kann den Unterarm beugen, was vorher wegen des Prozesses über dem Bizeps mehrere Wochen lang unmöglich gewesen ist. Temp. 38·4°—39·4°.

4. Febr. Temp. am Morgen 37°. Um 1 Uhr 45 Min. nachm. Injektion von 10 *ccm* Serum. Temp. am Abend 39°.

5. Febr. Die Anschwellung an der Schulter vollständig verschwunden. Der empfindliche Punkt über dem Humeruskopf noch immer vorhanden. Die Beweglichkeit des Schultergelenks hat zugenommen. Das Infiltrat am Arm ist verschwunden. Temp. 37·7°–38·4°.

---

keinen Tag völlig normal gewesen. Die Abendtemperatur hat zwischen 37·6 und 39° geschwankt.



6. Febr. Temp. am Morgen 39·4°. Pat. hat Anfälle von Übelkeit. Ist über der Schulter empfindlicher. Nach 2 *g* Aspirin sinkt die Temperatur auf 38·7°. Neue intragluteale Seruminjektion (10 *ccm*) um 1 Uhr 50 Min. nachm. Temp. abends 39·8°.

7. Febr. Temp. morgens 39·4°. Andauernde Übelkeit Frostanfälle und Neigung zu Erbrechen. Der Arm wie gestern. Untersuchung des Sekrets aus der Wundhöhle: Keine Gonokokken oder andere Bakterien im Ausstrichpräparat. Aussaat auf dem zuvor angewandten speziellen Substrat zeigt kein Wachstum.

8. Febr. Temp. morgens 39·6°. Zustand wie gestern. Abendtemp. 39·8°. Später am Abend, als der Verband abgenommen wurde, brach eine Masse stinkend eitrigen Inhalts aus dem oberen Teil der Wundhöhle hervor. Es stellte sich heraus, daß diese mit einem ganz schmalen Gange sich bis in die Nähe des Schultergelenks hinauferstreckte. Pat. fühlt sich wohler.

9. Febr. Temp. 37·5°. Subjektives Befinden ausgezeichnet. Mit Ausnahme des mehrerwähnten Punktes am Humeruskopf unempfindlich über dem Schultergelenk. Die Wundhöhle wird ca. 5 *cm* weit aufgeschnitten. Drainröhre. Temp. abends 37·4°.

10. Febr. Wie gestern. Temp. 36·6°—37·1°.

11. Febr. Ausgebreitetes Serumerythem. Der Arm andauernd gut Die Beweglichkeit im Schultergelenk erleichtert. Temp. 36·6°—37°.

18. Febr. Trotz der Drainröhre kann der schmale Gang hinauf zur Gegend des Schultergelenks nicht ordentlich offen gehalten werden. Dann und wann Einschluß von stinkendem Sekret. Gleichzeitig Temperatursteigerung und vermehrte Empfindlichkeit. Erneute Untersuchung des Sekrets: In Direktpräparaten werden spärlich gramfeste Streptokokken angetroffen. Keine Gonokokken oder andere Bakterien. Züchtung.

20. Febr. In den besäten Röhren Reinkultur von langen, gramfesten Streptokokkenketten. Temp. heute 36·9°.

Nachdem also Sekundärinfektion konstatiert worden, wurde Pat. behufs Operation der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Sabbatsberg überwiesen.

Befund daselbst am 20. Febr.: Auf der Vorderseite des linken Oberarms unterhalb des Deltoideusansatzes eine ca. 5 *cm* lange, längsverlaufende Inzisionsöffnung, von der aus eine Fistel unter dem Deltoideus zur Gelenkgegend hinaufführt. Bei Druck tritt hier eine Menge Eiter aus. Operation (Dr. Rune Johnson): Der Schnitt wurde ein gutes Stück aufwärts bis in die Nähe des Gelenks verlängert. Hier wurde ein zwischen der Gelenkkapsel und dem M. deltoideus gelegener Abszeß angetroffen, der teils von der erwähnten Inzision aus, teils von einer Kontrainzision aus lateralwärts drainiert wurde. Eine Kommunikation mit dem Gelenk bestand nicht.



Der Heilverlauf war, mit Ausnahme einiger Temperatursteigerungen, normal. Pat. wurde als völlig wiederhergestellt am 8. März entlassen.

Mit dem am 7. Jan. aus dem Abszeß reingezüchteten gramnegativen Diplokokkus, der auf gewöhnlichen Substraten, wie Agar und Bouillon, nicht wuchs, wurden am 10. Jan., hauptsächlich um den Gedanken an gewöhnliche Eiterkokken auszuschließen, folgende Tierversuche angestellt: ein Kaninchen erhielt intravenös eine 24 Std. alte Kultur, aufgeschwemmt in physiologischer Kochsalzlösung; ein Meerschweinchen erhielt intraperitoneal $^1/_2$ derartige Kultur. Als das Meerschweinchen etwa 6 Std. nach der Injektion beobachtet wurde, sah es sehr schlecht aus. Es saß zusammengekauert, struppig und mit halbgeschlossenen Augen da. Am folgenden Tage war es wieder ganz munter. Das Kaninchen verblieb, wie es schien, vollkommen unbeeinflußt. Die Symptome beim Meerschweinchen stimmen gut mit der von mehreren Autoren beschriebenen toxischen Einwirkung von Gonokokkenkulturen auf diese Tiere bei intraperitonealer Injektion in großer Dosis überein.

Die in absolutem Alkohol und in Formalin gehärteten Gewebsfetzen aus dem Abszeß wurden mit polychromem Methylenblau sowie nach Pappenheim und Gram gefärbt. Die Präparate zeigen außer ödematösem Bindegewebe und einer reichlichen Menge roter Blutkörperchen hauptsächlich Eiterzellen. Intrazellular in diesen werden, äußerst spärlich, Gruppen von gramnegativen Diplokokken angetroffen. Keine andere Bakterien.

Eine eingehende Diskussion dieses Falles erscheint mir durchaus überflüssig. Es dürfte klar sein, daß hier eine gonorrhoische Abszeßbildung im Unterhautgewebe vorliegt. Ob die Gonokokken dorthin metastatisch direkt von der Urethra her oder erst mittelbar von der Arthritis her durch Senkung gelangt sind, läßt sich schwer mit Bestimmtheit entscheiden. Doch spricht der schmale Fistelgang, der zur Gelenkgegend hinaufführt, für die letztere Alternative.

Während der Wundbehandlung trat eine Sekundärinfektion durch Streptokokken hinzu, die den Fall ein wenig kompliziert gestaltete. Der Einfluß der Behandlung mit dem autogenen Vakzin und dem Serum dürfte jedoch deutlich sein. Die in Zusammenhang mit derselben auftretenden Temperatursteigerungen sind wohl mit Vorsicht zu beurteilen, da Pat. bereits vorher solche gezeigt hatte.

Subkutane Gonokokkenmetastasen.

Autor	Jahr	Sitz	Nachweis von Gonokokken
I. Sahli	1887	Multiple Abszesse in der Gegend der beiden Kniegelenke	Nur im Ausstrichpräparat
II *a*. Lang	1892	Abszeß am linken Handrücken	Sowohl im Ausstrichpr. als kulturell
II *b*. Horwitz (Ders. Fall ausf.)	1893	„ „ „ „	„ „ „ „ „
III. Hochmann	1895	Abszeß am linken Ellbogen	Nur im Ausstrichpräparat
IV. Rendu	1897	Phlegmone am linken Ellbogen	Sowohl im Ausstrichpr. als kulturell
V. R. Meyer	1898	Phlegmone am linken Oberarme in der Nähe des Ellbogengelenkes	Sowohl im Ausstrichpr. als kulturell
VI. Scholz	1899	Zwei Abszesse am rechten Unterschenkel	Sowohl im Ausstrichpr. als kulturell Auch Tierversuche
VII. Derselbe	„	Abszeß an der Peniswurzel	„ „
VIII. Derselbe	„	Phlegmone im Zellgewebe des Perineums	„ „
IX. Almkvist	1899	Phlegmone am rechten Fuß	Sowohl im Ausstrichpr. als kulturell
X. Hansen [1]	1900?	Abszeß Wo?	Sowohl im Ausstrichpr. als kult. (?)
XI. Young [1]	1900?	Abszeß Wo?	„ „ „ „ „ (?)
X. Wynn	1905	Abszesse an den beiden Unterschenkeln und an der rechten Hüfte	Sowohl im Ausstrichpr. als kulturell
XI. Derselbe	„	Abszesse an der Brust	Nur im Ausstrichpräparat
XII. Hocheisen	1906	Abszeß am linken Trochanter major.	Sowohl im Ausstrichpr. als kulturell
XIII. Reenstierna . . . . . (vorliegender Fall)	1914	Abszeß am linken Oberarme	Sowohl im Ausstrichpr. als kulturell Auch Tierversuche

[1]) Die Originale sind mir nicht zugänglich.

Der Fall von Bujwid mit Gonokokkenabszessen „in den Muskeln" scheint mir nicht hierher zu gehören, ebenso auch nicht der Fall von Petit und Pichevin („Drüsenabszeß" im Nacken mit Reinkultur von Gonokokken).

Literatur.

Sahli. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. 1887. Band XVII. p. 496. — Lang. Arch. f. Derm. u. Syph. 1893. Bd. XXV. p. 330. Verh. der Wiener dermatol. Gesellschaft. 1892. — Horwitz. Ein Beitrag zur Gonokokkenmetastase. Wiener klin. Wochenschr. 1893. Bd. VI. p. 59. — Hochmann. Subkutaner Gonokokkenabszeß am linken Ellbogen. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Bd. XXI. p. 863. — Rendu. Semaine médicale. 1897. p. 428. — Meyer, R. Zur Kasuistik der durch Gonokokken hervorgerufenen paraartikulären Phlegmonen. Zentralbl. f. Chir. 1898. p. 20. — Scholz. Beiträge zur Biologie des Gonokokkus. Arch. f. Derm. u. Syph. 1899. Bd. XLIX. p. 3. — Almkvist. Ein durch Gonokokken verursachter Fall von Phlegmone. Arch. f. Derm. u. Syph. 1899. Bd. XLIX. p. 163. — Hansen. Zeitschr. f. Derm. 1900. Zit. nach Kolle und Wassermann. Handbuch der path. Mikroorg. 2. Aufl. 1912. Bd. IV. p. 704. — Young. The Gonococcus. Journ. of cut. and genito-urinary diseases. 1900. Zit. nach Kolle und Wassermann. Handb. d. p. Mikroorg. 2. Aufl. 1912. Bd. IV. p. 704. — Wynn. General gonococcal infection. Lancet. 1905. Vol. I. p. 352. — Hocheisen. Ein Fall von Gonokokkämie bei einem Säugling mit Blennorrhoe. Archiv für Gyn. 1906. Bd. LXXIX. p. 415. — Bujwid. Gonokokkus als Ursache pyämischer Abszesse. Zentralblatt f. Bakt. 1895. Bd. XVIII. p. 435. — Petit et Pichevin. Adenite cervicale suppurée à gonocoque. Journ. des mal. cut. et syph. 1896. Heft 6. Zit. nach Scholz.

Eingelaufen am 17. Juni 1914.



Über Phlebitis zoniformis ectatica und den Zonalismus.

Von Privatdozent Dr. med. **H. Vörner**, Leipzig.

Innerhalb der Ausbreitungsgebiete der sensiblen Rückenmarksnerven lokalisieren sich bekanntlich die Elemente des Herpes zoster. Aber außer ihnen auch gelegentlich ein Ekzem, ein Lichen ruber, eine Psoriasis, eine Lues oder eine Purpura. Zu den letzteren, welche als zonale oder zoniforme Hautkrankheiten bezeichnet werden, gehört auch der folgende Fall einer Erkrankung der tieferen kutanen Gefäße, wie sie in dieser Lokalisation noch nicht beschrieben ist.

Diese Beobachtung repräsentiert aber nicht bloß ein kasuistisches Novum einer Kategorie, sondern ist auch durch einige Besonderheiten ausgezeichnet, welche unser volles Interesse in Anspruch zu nehmen wohl berechtigt sind.

Der Fall, um welchen es sich handelt, betrifft einen Knaben, welcher nach Mitteilung seiner Eltern in einem Alter von drei Jahren aus irgend einem zufälligen Grunde auf dem Fußboden ausglitt und sich mit der Brust gegen eine Kistenecke stieß.. Die Wucht des Stoßes traf nacheinander den vierten, dann den dritten und zweiten Rippenknorpel der rechten Seite an der Verbindungsstelle mit dem manubrium sterni. In der Mitte dieser Gegend entwickelte sich sofort ein apfelgroßes Hämatom, welches einige Tage sehr schmerzhaft war und sich heiß anfühlte. Der Unfall trat Mitte April 1907 ein und im Anschluß zeigten sich zunächst keine weiteren Folgen, als daß das Hämatom in zwei bis drei Wochen resorbiert wurde.

Im Mai desselben Jahres erscheint in der rechten Achselhöhle des Knaben eine Erhebung, welche allmählich einen Durchmesser von gut zwei Zentimeter an der Basis und einen solchen von einem Zentimeter Höhe erreicht. Die Farbé ist im Beginne der Entwicklung hellrot, dann gesättigter- bis dunkelrot und schließlich livid. Für die Palpation erscheint er anfänglich deutlich heiß, prall gespannt und etwas empfindlich, später weicher und indifferenter. Subjektiv verursacht der Knoten ein geringes Ziehen, welches sich besonders bei gewissen Bewegungen (Drehen und Beugen des Rumpfes) bemerkbar macht. Die Veränderung hält sich bis Ende Juli, um dann unter Hinterlassung eines entsprechend großen Pigmentfleckes zu verschwinden.

Vierzehn Tage darauf zeigt sich ein neuer Tumor von gleicher Art, welcher an der vorderen Achselfalte und dadei wenige Zentimeter



höher als der erste sitzt. Im August sich bildend verschwindet er gegen Ende September. Nach zwei Wochen Pause entwickelt sich ein dritter annähernd in der Höhe des ersten, aber wieder etwas weiter nach vorn als der zweite. Es existiert von Mitte Dezember bis Anfang März des folgenden Jahres.

Gegen Ende dieses Monats erscheint ein vierter, welcher bis zum Juni 1908 zu bemerken ist, auch er liegt wiederum um ein geringes weiter nach vorn. Diese Eigenschaft teilen alle noch folgenden Knoten, nur daß sie bald höher, bald tiefer zu einer Linie laufen, welche vom ersten Knoten parallel zur dritten Rippe verläuft. In der zweiten Hälfte dieses Jahres kommt es nach ähnlich kurzdauernden Unterbrechungen zu einem fünften und sechsten Knoten.

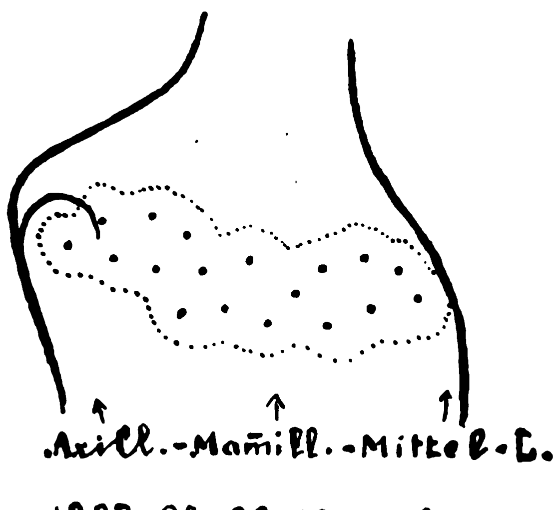
Im Jahre 1909 zeigt sich ein weiterer von Januar bis Mitte März, ein achter von Mitte April bis Anfang Juli, ein neunter von August bis September, ein zehnter von Dezember bis Mitte Februar 1910.

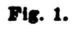
In diesem Jahre tritt ein elfter von Mitte März bis Ende Mai, ein zwölfter von Juli bis Mitte September, ein dreizehnter von November bis zum Beginn des nächsten Jahres.

In diesem, 1911, ist die Entwicklung eines vierzehnten von März bis Mitte Mai, eines fünfzehnten von Juli bis September, eines sechzehnten von Dezember bis Februar 1912 zu verzeichnen.

Schließlich kommt es noch zu einem siebzehnten von Ende Mai bis Anfang August und zu einem letzten am Beginn vom November desselben Jahres.

Bei dem geschilderten ganz allmählichen Vorwärtsrücken der einzelnen Tumoren etablieren sich im Jahre 1907 die ersten drei, dann 1908 bis 1909 die nächsten sieben, im März 1910 der elfte in der




Fig. 1.

Mammillarlinie und in den folgenden Jahren bis 1912 wiederum sieben, wobei der achtzehnte das Sternum erreicht. Der Abstand zwischen den einzelnen Knoten weist keine erheblichen Unterschiede auf, so daß die Verteilung in dem okkupierten Terrain ziemlich gleichmäßig erscheint.

Zur Charakteristik der Knoten ist noch hinzuzufügen, daß dieselben einander in Farbe, Form und Größe vollkommen gleichen, manchmal sind sie statt rund etwas oval, wobei der längere Durchmesser anscheinend in der Spaltrichtung der Haut liegt. Außerdem sind die Knoten gegen die feste Unterlage der Thoraxwand mit Haut und Fettpolster gut verschieblich und infolge ihrer ausgesprocheneren Konsistenz gegen die Umgebung leicht abtastbar.

Zu ihrer Entwicklung brauchen sie zirka zehn Tage, um ihr Maximum zu erreichen. In der vierten bis sechsten Woche beginnen die Rückbildungserscheinungen, Veränderung der Farbe, Abnahme der Sensationen, Einsinken des Tumors ins Niveau und in der achten bis zehnten Woche ist vollkommene Restitution eingetreten d. h. es ist nichts mehr zu fühlen und zu sehen als eine Pigmentation, welche die Stelle des früheren Herdes noch lange markiert, aber schließlich unter allmählichem Ausbleichen verschwindet. Hiermit ist jede Spur des Prozesses verwischt.

Die Untersuchung der übrigen Organe sowie des Nervensystemes ergab keinerlei Abweichung vom Normalen, auch auf der Haut war nichts Besonderes zu erkennen, als daß zur Zeit der Tumorenentwicklung auf dem vorher freien Rücken des Knaben reichlich Akneknötchen erschienen.

Der letzte beziehentlich achtzehnte Knoten wurde auf Wunsch der Eltern von mir exzidiert, er hatte ein Alter von etwa drei Wochen, so daß er fast in der Mitte der ersten Hälfte seiner Entwicklung stand, er saß schon auf dem Sternum, nur wenig von der vorderen Medianlinie entfernt und zwar in der Verlängerung der Achse der dritten Rippe. Übrigens hatte er das übliche Aussehen und die sonstigen Eigenschaften seiner zahlreichen Vorgänger.

Beim Anstechen der Prominenz entleerte sich dunkles stickflüssiges Blut, wie aus einem Varix. Es wurde in einem sterilen Reagenzglase aufgefangen, um zu weiterer Untersuchung verwendet zu werden. Als der Knoten herausgeschnitten wurde, was mit einem gewissen Abstande im Gesunden geschah, zeigte es sich, daß er mit seiner oberen Partie fest mit der Haut zusammenhing, in seiner Masse aber sich im subkutanen Fettgewebe ausbreitete. Infolge der Schnittführung wurde der Tumor nicht nur ohne jeden Verlust entfernt, sondern gleichzeitig die über ihm befindliche Haut und das umgebende Fettgewebe. Die entstandene Operationswunde wurde mit tiefer und oberflächlicher Naht gut geschlossen. Der Eingriff verlief ohne jede Komplikation.

Mit der Bildung des achtzehnten Knotens fast in der vorderen Mittellinie erreichte die Krankheit ihren Abschluß. Die Eltern freilich erwarteten mit größter Bestimmtheit, daß sich in entsprechender Zeit ein neuer bilden würde. Anderthalb Jahre sind seitdem vergangen, ohne daß



sich etwa derartiges ereignet hätte. Nun glauben die Eltern irrtümlicherweise, daß der Operationsschock die Ursache dieses Ausbleibens gewesen sei und bedauern lebhaft, daß sie nicht schon einen der früherem Knoten entfernen ließen.

Bei der einfachen klinischen Betrachtung des Falles konnte man zunächst an Erythemknoten denken, indessen bei Berücksichtigung des palpatorischen Ergebnisses war eine zu zystischer Erweiterung führende Gefäßveränderung viel wahrscheinlicher. Hierbei kam vor allem das akquirierte, gutartige d. h. spontan, ohne Narbenbildung ausheilende Angiom in Betracht, welches schon von Virchov erwähnt wird. Aber es wäre höchst merkwürdig, wenn wir eine auf einer angeborenen Veranlagung beruhende Geschwulstform in einem Hautsegmente sich entwickeln sehen würden, in welchem wir bisher nur entzündliche Prozesse anzutreffen pflegen.

Die mikroskopische und bakteriele Untersuchung konnte nun über die Natur der Knoten einen vollkommenen Aufschluß geben.

Der betreffende exzidierte Knoten wurde in Formalin gehärtet, in Alkohol entwässert und in Paraffin eingebettet. Vertikal-Schnitte lassen zunächst eine nach außen, der Wölbung des Knotens entsprechende Kontur erkennen. Epidermis und Kutis zeigen übliche Verhältnisse, ihre normalen Elemente sind in gewöhnlicher Zahl und Anordnung vorhanden. An der unteren Grenze der Kutis findet sich der Vertex eines Hohlraumes, welcher von einer dicken Wandung umschlossen wird. Seitlich setzt sich diese in einigen gröberen Ausbuchtungen nach abwärts fort, um in einem gleichermaßen beschaffenen Fundus ihren Abschluß zu finden. Dieser in vivo offenbar prall gespannte Hohlraum steht durch zwei sich rasch verjüngende Hälse mit einer gewöhnlichen Vene, also mit dem Gefäßsysteme in Verbindung. Während der Vertex direkt von der Kutis bedeckt ist, werden die Wände und die Basis vom subkutanen Fettgewebe umgeben.

Betrachtet man die Zystenwand genauer mit stärkerer Vergrößerung und geht dabei von innen nach außen, so bemerkt man, daß die innere Bekleidung, soweit sie erhalten ist, aus einer Schicht von dachziegelförmig gestellten (in vivo wohl gestreckten) Endothelzellen mit gut gefärbtem rundlichen Kern



und hellem Protoplasma besteht. Hierauf folgen mehrere Lagen langgestreckter dichtgestellter, nach beiden Seiten spitzauslaufender Zellen, welche ziemlich rasch in durch kleine interstitielle Lymphräume getrennte Elemente mit langausgedehntem, mehr und mehr welligem Protoplasma und blassem Kern übergehen. Nach außen stehen dieselben mit gewöhnlichen Bindegewebszellen beziehentlich mit dem Stroma des Fettgewebes in Verbindung. Deutliche elastische Fasern finden sich nirgends in der Wand und mit der Methode nach van Gieson nimmt sie die gelbe Farbe des Pikrins an. Abgesehen vom Endothelbelag besteht also die Masse der Wand aus jungen und jüngeren Bindegewebselementen.



Fig. 2.

Die Stärke der Zystenwand ist recht beträchtlich, sie weist einen Durchmesser von 0·2 bis 0·25 *mm* auf.

Außerdem liegen in der Wand zahlreiche, kleine, zerstreute Herde von Infiltratzellen. Diese Herde besitzen rundliche, ovale oder flache Formen und finden sich in allen Schichten, teils nach dem Lumen der Zyste zu, wo dann nicht selten über ihnen der Endothelbelag fehlt, teils in den mittleren Partien oder auch an der äußeren Grenze und schließlich noch außerhalb der Wand in der näheren Umgebung

namentlich um kleinere Gefäße gruppiert sowohl in der Kutis als auch im Fettgewebe. Die Zellen, aus welchen sich die Herde zusammensetzen, sind in der Hauptsache Leukozyten und Lymphozyten, seltener granulierte Zellen (Eosinophile und Ehrlichsche.). Ihr Vorkommen innerhalb der einzelnen Herde ist sehr verschieden. Es finden sich solche, in welchen die mehr- und gelappt-kernigen weißen Blutzellen vorherrschen beziehentlich ausschließlich vorhanden sind, also gewissermaßen kleine Abszesse und andererseits solche, in welchen in gleicher Weise die kleinen einkernigen, lymphatischen Elemente sich finden, wie sie einer chronischen Entzündung eigentümlich sind. Zwischen diesen beiden Extremen gibt es die manigfachsten Übergänge.

Das Fettgewebe, dessen noch zu erwähnen ist, zeigt, abgesehen von den eben beschriebenen, keine Veränderungen, sondern ebenso wie die Kutis einen ganz gewöhnlichen Charakter.

Wie schon mitgeteilt, wurde ein Teil des Zysteninhaltes in steriler Eprouvette aufgefangen, um, soweit die geringe Menge reichte, einige Untersuchungen auf einen eventuellen bakteriellen Inhalt mit ihm vorzunehmen.

Es wurde auf einem schräg erstarrten Agarröhrchen ein Ausstrich und in ein horizontales ein zentraler Einstich appliziert. Der übrige Inhalt der Eprouvette wurde gleichmäßig auf drei Röhrchen verteilt, von allen wurden Verdünnungen angelegt. Die erste Serie wurde auf reichlich mit verflüssigtem Agar gefüllte Platten gut verteilt, welche nach dem Erkalten umgekehrt stehend bei 37 C bebrütet wurden. Nachdem die anderen Röhrchen ebenfalls erstarrt waren, wurde die eine Serie hoch mit flüssigem Agar überschichtet und nach zwei Stunden wurden auch die beiden anderen Serien zu den Platten in den Brutofen gesetzt.

Das Ergebnis der Untersuchung war nun, daß in allen Behältern nur Tiefenkolonien von vollkommen identischem Charakter zur Entwicklung gelangt waren und zwar in einem auf allen Substraten entsprechenden Verhältnis. Durch Herausstechen aus den Platten und durch Zerschlagen der Röhrchen konnten die Kolonien herausgefischt und auf Deckgläser verstrichen werden. Es zeigte sich nun, daß die Elemente, aus



denen sich die Kolonien zusammensetzten, durchweg Staphylokokken von gleicher Form, Größe und Färbbarkeit waren.

Auf Grund dieser Beobachtungen läßt sich zunächst die Natur der Knoten ohne weiteres als eine zu zystischer Venektasie führende Phlebitis in Begleitung einer in mäßigem Grade entwickelten Periphlebitis diagnostizieren. Für die direkte Veranlassung zur Entstehung des letzten Knotens ist höchst wahrscheinlich eine Infektion durch einen Staphylococcus aerogenes verantwortlich zu machen. Wenn man auch zugeben muß, daß für die Beurteilung der direkten Ätiologie der Knoten nur der aus jedem erhobene bakterielle Befund ganz allein als strikter Beweis in Betracht kommen kann, so ist doch andererseits zum mindestens möglich, daß dieser Keim auch die Ursache der vorausgegangenen Eruptionen sein konnte. Es ist hierbei das absolut gleichmäßige in der Entwicklung und in dem Charakter der einzelnen Knoten und ferner noch der Umstand zu berücksichtigen, daß bei dem Knaben während der kritischen Zeit eine Entwicklung von Akneknötchen am Rücken zu beobachten war, welche eine erhöhte Tätigkeit von Eitererregern keineswegs ausgeschlossen erscheinen läßt.

Über die Entstehung und den Verlauf des infektiösen Prozesses kann man sich wohl folgende Meinung bilden. Die Keime setzen sich zunächst in der Gefäßwand fest und bewirken an sehr distinkten Stellen kleine oberflächliche Entzündungen eventuell mit Abhebung des Endothels, später aber auch tiefere. Es handelt sich um die Bildung von sehr kleinen Abszessen, welche offenbar recht bald ihre Qualität ändern, indem die anfangs vorhandenen Leukozyten durch Lymphozyten ersetzt werden. Diese aber geben wiederum jungem Bindegewebe ihren Platz. Das letztere ist offenbar sehr weich und nachgiebig, so daß es im Vereine mit der serösen Durchtränkung zu einer Erweiterung des Venenlumens kommt. Da nun die Knoten einen längeren Bestand haben, so muß der in der Venenwand sich beständig erneuernde entzündlich-produktive Vorgang notwendigerweise zu einer Zunahme des Wanddurchmessers führen.

Während dies die Ursache, die Enstehung und den Ver-



lauf der Knoten betrifft, müssen noch besondere Momente vorliegen, welche die eigenartige Lokalisation derselben bedingen.

Die Knoten halten bei ihrem Auftreten untereinander einen bestimmten Abstand ein. Nimmt man das Mittel aus den einzelnen Abständen und zieht um die Stellen, an welchen die Knoten jeweils gesessen haben, mit zu grundelegen dieser Entfernung eine Linie, so bemerkt man, daß dieselbe ein Terrain umfaßt, welches dem Ausbreitungsgebiete des dritten bis vierten sensiblen Rückenmarksnerven beziehentlich den gleichbezifferten Dorsalsegmenten entspricht (cf. Fig. 1).

Hiermit ist der besondere Charakter der Affektion als zosteriforme oder zonale Phlebitis gegeben.

Beim Herpes zoster, dem bekanntesten Typ aller zonalen Affektionen, nimmt man an, daß die akute vesikulöse Eruption die direkte Folge einer mitunter nachzuweisenden lokalen Erkrankung der sensiblen Bahn, besonders des Ganglion spinale ist. Diese Erklärung ist für das Zustandekommen der übrigen zonalen Affektionen rein unmöglich. Denn ein nervöser Einfluß, welchen man sich beim Zoster gewöhnlich als eine Reflexwirkung vorstellt, ist niemals imstande, gleichermaßen völlig heterogene Prozesse zu erzeugen und im besonderen solche mit wohlbekannter Ätiologie wie z. B. ein artefizielles Ekzem, luetische Eruptionen oder, was speziell diesen Fall anbelangt, eine infektiöse Phlebitis, wohl aber eine Disposition des Segmentes.

Diese Hypothese ist außerordentlich naheliegend, aber um so schwieriger ist es, die Frage nach der Natur der nervösen Erkrankung zu beantworten. Brocq erblickt dieselbe bei einem Falle von zonalem Ekzem in einer Neuritis und Blaschko bei einer Psoriasis in einem abgelaufenen Herpes zoster. Aber selbst, wenn man an die Möglichkeit eines unbemerkt abgelaufenen oder eines sogenannten Zosters sine Exanthemate[1]) denkt, so fehlt doch in den meisten Fällen jeder sichere Beweis, wozu noch mitunter eine zweifelhafte Lokalisation kommt.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich die Beobachtung eines Kranken mit gut lokalisierter Affektion nicht unerwähnt lassen, weil sie auf die Ursache der segmentalen Disposition (Zonalismus) mit Deutlichkeit hinweist.

[1]) Sicard, Milian, Jarisch, Widal u. a.



A. I., 10 Jahre alt. Die Anamnese ergibt kurz, daß der Knabe nicht selten an rheumatoiden Zuständen gelitten hat. Im allgemeinen waren dieselben leichterer Natur, aber vor anderthalb Jahren trat ein Erguß ins Kniegelenk ein, welcher große Schmerzen verursachte. Eine Heilung gelang durch Anwendung von Packungen und Salizyl.

Jetzt sind wiederum Schmerzen dieser Art entstanden und gleichzeitig ist mit ihnen ein Ausschlag aufgetreten; beides am linken Arm, Schulter und Brust.

Auf Grund des Status im August 1911 lokalisiert sich die Veränderung als ein ein- bis zweifingerbreiter Streifen, welcher vom Manubrium sterni quer über die Brust bis zur Schulter zieht. Über der vorderen Achselfalte gabelt sich der Streifen, ohne daß die beiden Abzweigungen wesentlich schmäler würden, ein Teil zieht von dort über die Schulter nach dem siebenten Halswirbel, wo er in der dorsalen Mittellinie scharf abschneidet und der andere von dieser Stelle an der Innenseite des Armes entlang bis zum Handgelenk, dort spitzt auslaufend.

Der senkrechte Streifen verläuft im Terrain des letzten Zervikalsegmentes, der horizontale in demjenigen des ersten Dorsalsegmentes. Die Streifen erfüllen nicht das ganze Segment, sondern besetzen nur einen Teil desselben, wobei hervorzuheben ist, daß der senkrechte Streifen dem unteren Abschnitte des siebenten Hals- und der horizontale der oberen Partie des ersten Dorsal-Segmentes entspricht.

Ihrer Morphologie nach sind die Effloreszenzen, aus welchen sich die Streifen zusammensetzen, stecknadelkopfgroß, gelblich bis rötlich, mattglänzend, derbkonsistent und plattgedrückt, kurz dem Lichen ruber planus sehr entsprechend, obwohl Kontur und Dellenbildung nicht die Deutlichkeit besitzen, welche man bei typischer Entwicklung findet. Aber eine Biopsie bestätigt die Diagnose.

Die nervösen Symptome erstrecken sich auf die gleichen Partien. In denselben Streifen, welche die Effloreszenzen einnehmen, besteht eine Steigerung der Sensibilität, des Schmerzgefühls und des Temperatursinnes Berührungen mit spitzen oder stumpfen Instrumenten werden deutlicher als an normalen Stellen bemerkt, mäßiger Druck, Stoß, Stich etc. wird schon schmerzhaft empfunden, während stärkerer heftige Reaktionen auslöst, warm wird heiß, mäßig kalt als sehr kalt beurteilt. Die Nervenstämme verhalten sich normal, vor allem zeigen sie keine Druckpunkte, aber eine Kompression des siebenten Halswirbels ist recht schmerzhaft.

Wegen der Art des bestehenden Hautprozesses wurde beinahe selbstverständlicherweise Arsen verordnet, als Solutio Fowleri in aufsteigender Dosis. Aber auffälligerweise gingen die Knötchen nicht zurück, im Gegenteil, sie nahmen an Zahl und Größe zu, mit der fortschreitenden Kur wurden sie markanter als vorher, denn jetzt trat der typische Polygonalismus und Konkavismus erst scharf hervor. Weil auch die Schmerzhaftigkeit zunahm, mußte vom Arsen abgesehen werden. Deshalb ließ ich den Jungen ins Bett stecken, verordnete Packungen und gab Aspirin



und Antipyrin. Der Erfolg war der, daß die Effloreszenzen, welche unter anderen Verhältnissen auf diese Behandlung nicht reagieren würden, in wenigen Tagen unter Hinterlassung einer bräunlichen bis gelblichen Pigmentierung vollkommen verschwanden.

Die eben kurz angeführte Krankengeschichte gibt ein sehr anschauliches Bild von der Ätiologie des Prozesses. Der Patient hat sich eine rheumatoide Affektion des siebenten Halswirbels zugezogen, welche das letzte Zervikal- und das erste Dorsal- Ganglion in Mitleidenschaft gezogen hat. Hierbei ist die untere Partie des einen und die obere des anderen betroffen. Die Symptome dieser partiellen Ganglionitiden sind Sensibilitäts-Störung und Zonalismus. Diese Disponierung der Sensibilisierung des Segmentes für Hautkrankheiten führt in diesem Falle dazu, daß ein latenter Lichen ruber planus lokal manifest wird. Auf die unzweifelhafte Tatsache, daß außer der Syphilis, Ekzem, Lichen chronicus simplex, Lichen ruber, Psoriasis z. B. latent existieren können, will ich hier nicht weiter eingehen. Dagegen möchte ich nicht verfehlen darauf hinzuweisen, daß die Berücksichtigung beziehentlich Bekämpfung des Zonalismus eine wertvolle therapeutische Maßnahme bedeuten kann.

Auch bei meiner Beobachtung von zonaler Phlebitis ist eine analoge Störung an irgend einem Punkte der sensiblen Leitung anzunehmen. Dazu ist um so mehr Grund vorhanden, als dem Beginne der Affektion ein schweres Trauma vorausging. Es betraf gerade jene Segmente, welche bald darauf (vier Wochen später) erkrankten. Man muß dieser Erschütterung eine wesentliche ätiologische Bedeutung schon deshalb beimessen, weil auch der Herpes zoster sehr häufig nach traumatischen Läsionen der in Betracht kommenden Regionen entsteht, wobei nicht weiter berührt werden soll, ob dieselben die direkte oder indirekte Ursache der Erkrankung sind.

Die sensiblen Symptome treten bei diesem Falle verhältnismäßig stark in den Hintergrund, aber um so mehr bietet er ein günstiges Studium für die Symptome des Zonalismus.

Zunächst ist die besondere Eigentümlichkeit desselben in diesem Falle, daß das betreffende Terrain nicht mit einem Male, sendern sehr allmählich und gewissermassen etappenmäßig von den Elementen besetzt wird. Indessen in bescheidenerem



Maße finden sich ganz analoge Verhältnisse beim Zoster und den zoniformen Hautkrankheiten. So kann man auch bei ihnen mitunter ein schuppweises Fortschreiten herdförmiger Eruptionen von der Dorsal- oder Axillar- nach der vorderen Mittellinie beobachten. Hierbei erinnere ich mich an ein 8jähriges Mädchen, bei welchem eine Psoriasis zehn Tage zur Durchwanderung des linken siebenten Brustsegmentes brauchte, an welche sich daraufhin eine allgemeine Verbreitung der Flechte anschloß.

Zu den weiteren Besonderheiten dieser Beobachtung speziell gehört es, daß dieser Einfluß der sensiblen Störung einzig und allein auf das Venengeflecht des Segmentes zwischen der Kutis und dem Fettgewebe sich erstreckte.

Des ferneren ist es bemerkenswert, daß sich immer nur ein einziger Knoten entwickeln konnte. Betrachtet man die Situation, welche die Knoten während ihrer Existenz einnahmen (cf. Fig. 1), so ergibt sich, daß die Sensibilisierung für das bakterielle Virus in einer sehr dünnen, zur Längsachse der Segmente senkrecht stehenden Linie in der erwähnten Zeit von der Axillar- bis zur vorderen Mittellinie vorrückte. Außerdem ist anzunehmen, daß in diesem Striche wieder den höchsten Grad der Empfindlichkeit ein Punkt aufwies, an welchem es zur Entwicklung der phlebitischen Prominenz kam. Schließlich erklärt diese wandernde Linie, warum sich die Knoten jedesmal in einer ganz bestimmten Zeit wieder zurückbildeten.

Während diese Symptome mit Sicherheit auf den Zonalismus allein zurückzuführen sind, hängen die zwei folgenden offenbar nicht von ihm in erster Linie ab. Es ist dies erstens die Beobachtung, daß nach Entwicklung eines Knotens zunächst jede weitere eines solchen sistiert und zweitens, daß zwischen einem alten, sobald er verschwunden und dem Auftreten eines neuen ein symptomloses Intervall sich einschiebt, welches anfänglich wenige, später mehrere Wochen dauert. Hierdurch verlangsamt sich der Verlauf des ganzen Prozesses allmählich, so daß in der ersten Hälfte des Bestehens elf Knoten, in der zweiten sieben zur Entwicklung kamen. Diese beiden Erscheinungen, Salitärbleiben der Knoten und



Intervall zwischen den Rezidiven glaube ich darauf zurückführen zu müssen, daß die Phlebitis durch einen Infektionserreger veranlaßt wird. Die Einwirkung der eingedrungenen und sich vermehrenden Keime auf die Elemente der Vene und ihrer Umgebung ruft augenscheinlich eine Immunisierung im übrigen Gefäßnetze des Segmentes hervor, welche, solange der Knoten besteht, eine Neuentwicklung verhindert. Auch nach der Abheilung des Knotens wirkt die Immunisierung noch fort, allerdings nur vorübergehend, da nach zwei Wochen bis Monaten die Rezidiae sich wieder einstellen.

Schließlich ist noch die Herkunft der Infektionserreger von wesentlichem Interesse. Von anamnestischen und klinischen Daten kommt eigentlich nur das Trauma als wirklich bedeutungsvoll in Betracht. Mit ihm werden die Keime eingedrungen sein. Ihre Tätigkeit entfalten sie bereits im Hämatom, welches deutlich die Symptome der Entzündung aufweist und welchem sich der erste Knoten in verhältnismäßig kurzer Zeit anschließt. Auffallen könnte nur die außerordentlich lange Dauer des Prozesses, aber die fortwährenden Rezidive und die Wirkung des Zonalismus sind wohl imstande gewesen, die Existenz und Virulenz der Keime zu erhalten.

Eingelangt am 1. Juli 1914.



Aus der Universitätsklinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten zu Wien (Vorstand: Professor Finger).

Die Gilchristsche Krankheit (Blastomycosis americana) und ihre Beziehung zu den in Europa beobachteten Hefeinfektionen.

Von Dr. **Robert Otto Stein**,
Assistent der Klinik.

(Hiezu Taf. XLII—XLIV.)

Nachdem die bakteriologische Forschung zu Ende des vorigen Jahrhunderts eine Reihe von Spaltpilzen als Krankheitserreger aufgedeckt hatte, lag es nahe, auch unter den Sproßpilzen nach pathogenen Keimen zu fahnden.

Die ganze umfangreiche Literatur dieses Arbeitsgebietes hat Buschke in einer Monographie zusammengefaßt. Der genannte Autor hatte selbst Gelegenheit, gemeinsam mit Busse einen einwandfreien Fall menschlicher Blastomykose klinisch und bakteriologisch zu untersuchen. Die aus den Hauteffloreszenzen und einem Knochenherde isolierten Hefezellen erwiesen sich als pathogen und der Beweis, daß auch in der menschlichen Pathologie Hefen eine Rolle spielen können, war hiemit erbracht.

In den folgenden Jahren beschäftigten sich zahlreiche andere Autoren mit dieser Frage und es häuften sich die Befunde von Hefen in pathologischen Sekreten, in entzündlichen Granulationsgeschwülsten, ja sogar in Tumoren, insbesonders in zerfallenden Magenkarzinomen wurden sie nachgewiesen. Man brachte sie, ohne sich weiter an die primitivsten Regeln ätiologischer Forschung zu halten, mit der Entstehung bösartiger Geschwülste in Zusammenhang.

Kein Wunder also, wenn die Blastomykose allmählich an Bedeutung und an Interesse verlor, denn mit Ausnahme des



Buschkeschen und des Curtisschen Falles ließ sich in keinem der anderen mitgeteilten genau feststellen, ob die gezüchteten Hefen tatsächlich das Krankheitsbild hervorgerufen hatten oder ob sie nur als Nosoparasiten auf pathologisch verändertem Terrain zur Entwicklung gekommen waren.

Bei den hierzulande beobachteten Blastomykosen wurden ausschließlich Saccharomyzeten gefunden.

Die Patientin Buschkes zeigte an der Stirne eine typische Ulzeration. Der Substanzverlust entwickelte sich im Laufe von vier Wochen, war flach und sonderte ein rötlich glasiges, mit Krümmeln vermengtes Sekret ab. Dicht daneben stand eine akneähnliche Effloreszenz, deren Kuppe mit einem gelblichen Schorfe bedeckt war, nach dessen Abhebung ein kleines Geschwür zutage trat. Das Sekret enthielt Rundzellen, Epithelzellen, Riesenzellen und zahlreiche Hefen, die teils innerhalb, teils außerhalb der Zellen lagen, von verschiedener Größe waren und einen gerieft aussehenden Hof hatten; in ihrem Inneren ließen sich fetttropfenähnliche Körnchen und ein bei Weigertscher Färbung fast schwarz gefärbtes, unregelmäßiges, kernartiges Gebilde nachweisen.

Die mikroskopische Untersuchung eines Stückchens vom Geschwürsrande ergab, daß die Hefen sowohl in das Epithellager der Haut als auch in die Kutis eindrangen und zum Teil eine Wucherung, zum Teil eine Zerstörung des Epithels verursachten. Selbst innerhalb der Zellen fanden sich typische Hefepilze. In der Kutis bewirkten sie eine chronische Entzündung unter dem Bilde eines aus Riesenzellen und epitheloiden Zellen zusammengesetzten Granuloms ganz analog den gewöhnlichen bei Tuberkulose oder Rotz entstehenden Gewebsveränderungen.

Der Geschwürseiter erwies sich bei Übertragung auf die gesunde Haut der Patientin als inokulabel; die aus dem Eiter gezüchtete Hefeart erzeugte nach Impfung in die Haut des Nackens kleine akneähnliche Knötchen, die an der Kuppe nekrotisierten und glasiges Sekret entleerten, welches wieder massenhaft Hefezellen enthielt.

Dieselbe Patientin wies auch einen osteomyelitischen Herd in der Tibia auf, der operativ geöffnet wurde. In dem Inhalte desselben und in den exkochleierten Massen konnte Busse ebenfalls Hefepilze nachweisen, deren Züchtung gelang und die mit den von Buschke in den Hautgeschwüren gefundenen Saccharomyzeten identisch waren.

Diese Hefeart wuchs leicht auf den gewöhnlichen Nährböden, besonders gut auf Kartoffel. Bei Übertragung auf Mäuse und Ratten erwies sie sich als exquisit pathogen. Die Versuchstiere starben, im Blute fanden sich Hefepilze, an den Serosen kleine, aus Hefezellen zusammengesetzte Tumoren.



In der Folgezeit haben zahlreiche andere Autoren in Ulzerationen der Haut Hefepilze gefunden (Hudelo, Rubens, Duval, Laederich u. a.).

Curtis beobachtete bei einem 20 Jahre alten Patienten Tumoren an verschiedenen Körperstellen: am Rumpfe, am Halse und an den Extremitäten. Die Tumoren saßen in der Haut, zum Teil war die Haut darüber intakt, zum Teil war sie ulzeriert. Einzelne Tumoren waren fest, andere abszeßartig erweicht. Ein Tumor wurde exzidiert. Es zeigte sich, daß er auf dem Durchschnitte wie ein Myxosarkom aussah. Histologisch bestand der Tumor aus einem Konglomerat von Hefen mit wenig Gewebselementen. Die Tumoren waren im Verlaufe weniger Monate entstanden. Der Patient starb wahrscheinlich infolge innerer Hefemetastasen $1^1/_4$ Jahr nach Beginn der Erkrankung. Die Sektion war unmöglich.

Diese Hefe ließ sich auf verschiedenen neutralen und schwach sauren Nährböden züchten. Sie vergor Zucker in Äthylalkohol und Essigsäure. Auf Kartoffel wuchsen feste, lehmartige, dicke, opake Beläge, die sich rascher als bei anderen Varietäten gelbbraun pigmentierten.

Bei Mäusen, Hunden und Ratten brachte sie ganz analoge Veränderungen wie beim Menschen hervor. Es entstanden Hauttumoren, welche ulzerierten und innere Hefemetastasen in Lungen und Nieren von demselben histologischen Charakter.

Buschke fand diese Hefe auch für Meerschweinchen pathogen und erzeugte bei diesen Versuchstieren ausgedehnte Hautgeschwüre.

Auch aus der Wiener Klinik für Syphilidologie und Dermatologie wurden vier Fälle von Hautblastomykose publiziert (Oppenheim und Löwenbach, Brandweiner, Finger). Gemeinsam war ihnen die Lokalisation an der Nase, die hellrote Farbe, die akneähnlichen Knötchen, die warzigen Wucherungen, das histologische Bild, das Auftreten im höheren Alter, der chronische Verlauf und die Heilung durch große Jodnatriumdosen. *Wenn auch diese obgenannten Kriterien die Diagnose sichern, so ist doch einige Skepsis notwendig; denn bei der Ubiquität der Hefen ist es gar nicht ausgeschlossen, daß manchmal in pathologischen Produkten anderer Ätiologie diese Mikroorganismen erst sekundär, als sogenannte Nosoparasiten sich ansiedeln.*

Ich möchte an dieser Stelle einen Befund erwähnen, den Ehrmann seinerzeit erhoben hat und der von vielen Untersuchern (Marzinowsky und Bogrow, R. Müller u. a.) bestätigt wurde.

Ehrmann konnte nämlich in Pusteln der Acne vul-



garis, die im Gesichte sich lokalisierten, Hefen mikroskopisch nachweisen. Auch mir ist es gelungen, bei einer an Lupus tumidus nasi leidenden Patientin in den dem Krankheitsherde benachbarten Komedonen Hefen aufzufinden. Diese Tatsachen mahnen zu doppelter Vorsicht. Die bloße Anwesenheit von Hefen im Eiter oder im Gewebe geschwüriger Zerfallsprozesse an Nase und Wangen ist noch lange kein Beweis für deren blastomykotische Genese.

Die Hefeinfektion innerer Organe, welche klinisch als septisch pyämischer Prozeß verläuft, gehört zu den allergrößten Raritäten. Eine durch Saccharomyzeten verursachte Infektion des Gehirnes und seiner Häute hat Hansemann beobachtet.

Der mikroskopische Nachweis von Hefezellen erfolgt im nativen Präparat unter Zusatz von 10%iger Natronlauge. Die Gewebsbestandteile werden aufgehellt und die Hefezellen erscheinen als scharf konturierte, hellglänzende Körperchen. In Schnitten färben sich Blastomyzeten nach folgenden Methoden:

1. Nach Russel: Fixierung in Müllerscher Flüssigkeit oder Alkohol; Färbung 15 Minuten in konzentrierter Lösung von Fuchsin in 2%igem Karbolwasser, Auswaschen in Wasser, Differenzieren 1/2 Minute lang in Alkohol absolutus, Nachfärben 5 Minuten in 1%iger Jodgrünlösung (gelöst in 2%igem Karbolwasser), dann Alkohol, Nelkenöl, Balsam. Hefezellen sind rot, Gewebe hellgrün.

2. Nach Busse: Vorfärben der Schnitte mit Hämalaun, dann Einbringen der Präparate in sehr helle Karbolfuchsinlösung für kurze Zeit, hierauf Alkohol, Nelkenöl, Balsam. Hefe leuchtend hellrot, Kerne blau.

Der Gramschen Färbung gegenüber verhalten sich die pathogenen Sproßpilze nicht besonders günstig, die Weigertsche Modifikation gibt entschieden bessere Resultate. Nach Differenzierung mit dem Weigertschen Anilinöl-Xylol-Gemisch kann mit Martinottischer Saffraninlösung (1% alkoholische Saffraninlösung ein Teil auf zwei Teile Wasser) nachgefärbt werden. Hefen violett, Kapsel hellviolett, Gewebe rosa.

Die Züchtung der meisten Saccharomyzeten gelingt leicht auf gewöhnlichen Nährböden, Gelatine, Agar, Kartoffel, Bouillon



Besonders günstig ist für viele Arten der Zusatz von Zucker (Maltose) und sauere Reaktion des Nährbodens. Buschke benützte zu seinen Kulturen Bierwürze-Agar und Bierwürze. In flüssigen Nährböden wachsen die Hefen als diffuse Trübung oder sie sammeln sich als krümmeliger oder pulveriger Bodensatz an. Letzteres findet sich besonders bei den pathogenen Hefen. Manche sauerstoffbedürftige Varietäten bilden eine Kahmhaut an der Oberfläche.

Auf festen Nährböden entstehen undurchsichtige, weiße bis gelbliche Belege von mitunter krümmeliger Formation. Die pathogenen Hefen bilden dicke, fadenziehende, ziemlich festhaftende Rasen von weißgrauer bis gelber Farbe. Auf Kartoffeln produzieren sie bisweilen ein diffuses, braunes bis schwarzes Pigment (Buschke).

Die Hefen gedeihen am besten bei Zimmertemperatur. Buschke konnte beobachten, daß auch die pathogenen Sproßpilze, die im Organismus bei Körpertemperatur sich ausgezeichnet vermehren, außerhalb desselben bei Brutofentemperatur schlechter als bei Zimmertemperatur fortkommen.

Die Hefen sind meist sauerstoffbedürftig und zerlegen verschiedene Zuckerarten (Saccharose, Maltose, Laevulose, Traubenzucker, Invertin, Bierwürze) in Alkohol und Kohlensäure. Gärvermögen und Virulenz gehen einander nicht parallel.

Fast gleichzeitig mit Buschke fand Gilchrist in Nord-Amerika bei einer ganz eigenartig verlaufenden ulzerösen Hautaffektion Gebilde, die durch ihre kugelrunde Form und ihre doppelkonturierte Membran an Hefezellen erinnerten.

Ein 40jähriger Mann, der zuerst auf den Azoren und dann in Kalifornien gelebt hatte, wurde im Jahre 1891 ins Spital in San Francisco eingeliefert. Das Leiden bestand seit zirka 10 Jahren. Es hatte mit der Bildung ovaler Knötchen begonnen, die sich allmählich in große Geschwürsflächen von papillärem Bau umwandelten. Um die alten Ulzerationen herum entstanden neue, ähnliche Eruptionen, die sich auf Augenbrauen, Lippen, Wangen und Ohrläppchen ausdehnten. Die Schleimhäute blieben verschont. Im Februar 1894 schwollen die regionären Lymphdrüsen an und begannen zu erweichen. Die Kornea eines Auges wurde ergriffen, so daß der Bulbus enukleiert werden mußte. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich, hinzutretende bronchopneumonische Sym-





ptome erweckten den Verdacht einer Tuberkuloseinfektion. Von Zeit zu Zeit fieberte Patient. Wenige Wochen vor seinem, am 31. Januar 1895 erfolgenden Tode bildete sich noch ein kalter Abszeß am Beine und im linken Testikel.

Die Sektion ergab tuberkelähnliche Herde in den Lungen, der Pleura und in der Leber. Desgleichen tuberkelähnliche Knötchen auf dem Peritoneum, im linken Testikel und der Samenblase; ferner einen osteomyelitischen Herd in der Tibia, multiple Lymphdrüsenschwellungen, Vergrößerung und Erweichung beider Nebennieren.

Gilchrist verglich die eben beschriebenen papillomatös wuchernden Substanzverluste im Gesichte mit der Tuberculosis verrucosa cutis. Auch histologisch war ihnen eine gewisse Ähnlichkeit nicht abzusprechen, nur fehlte die typische Hyperkeratose. Mikroskopisch sah man eine sehr starke Akanthose, Verlängerung und Verbreiterung der Epidermiszapfen, ferner kleine intraepitheliale Leukozytenansammlungen und große riesenzellenreiche Infiltrate im Korium. Teils im Gewebe liegend, teils in Riesenzellen eingeschlossen entdeckte Gilchrist 15—27 μ im Durchmesser enthaltende, doppelkonturierte, kreisrunde oder ovale Gebilde, die mitunter in Sproßform zusammenhingen. Die Eigenart dieses Befundes legte schon damals die Vermutung nahe, es könnte sich um einen bis dahin unbekannten, morphologisch wohl charakterisierten Erreger handeln.

Die folgenden Beobachtungen brachten allmählich Klarheit und gestatteten eine richtige Klassifikation dieses neuen Virus.

Ein noch im gleichen Jahre (1894) von Gilchrist gesehener Patient zeigte an der Stirne Infiltrate, welche sich zu Pusteln umwandelten, exulzerierten und papilläre Wucherungen produzierten; ähnliche Veränderungen erfolgten am Stamme und an den Extremitäten. Lymphdrüsenschwellungen im Nacken und in den Leisten und Fiebererscheinungen nach Art einer septisch-pyämischen Infektion traten hinzu und führten unter allgemeinem Kräfteverfall im Laufe mehrerer Monate zum Tode.

Wieder fanden sich in den mikroskopischen Schnitten der pathologisch-veränderten Hautpartien stark gewucherte Epidermiszapfen, intraepitheliale aus Leukozyten und hefeähnlichen Gebilden zusammengesetzte Abszesse, ferner Riesenzellen im Korium. Zahlreiche Parasiten, von denen die älteren im Innern eine Vakuole aufwiesen, lagen teils frei, teils in Zellen eingeschlossen, in entzündlichem Infiltrate.

Eine weitere Gelegenheit zur Erforschung dieser neuen Krankheit bot eine klinisch als Skrophuloderma diagnostizierte



Affektion, die mikroskopisch in den riesenzellreichen Infiltraten, die typisch aussehenden, doppelkonturierten Parasiten enthielt. Diese Gebilde waren von regelmäßiger, rundlicher Form, 10—30 μ im Durchmesser; sie zeigten eine deutliche Membran, zwischen dieser und dem eigentlichen protoplasmatischen Leib einen lichten Zwischenraum. Das netzförmig angeordnete Protoplasma bestand aus gröberen und feineren Granulis. Die Gebilde hingen oft in Sproßform zusammen, färbten sich gut mit Anilinfarbstoffen und traten bei Behandlung des Gewebes mit Kalilauge deutlich hervor.

Auf Grund der ersten drei Beobachtungen faßte Gilchrist die von ihm entdeckte Krankheit als eine Mykose auf, die durch einen in die Hefegruppe gehörigen Parasiten bedingt wird.

Einige Monate später konnte Gilchrist gemeinsam mit Stokes über gelungene Züchtungsversuche und Tierexperimente berichten. Aus einer seit 11 Jahren bestehenden, vom Ohre her auf Wangen, Nase und Lider, späterhin auch auf Skrotum und Handrücken sich ausbreitenden, lupusähnlichen Affektion, gelang es, die schon mikroskopisch nachgewiesenen Gilchristschen Parasiten auf den gewöhnlichen Nährböden rein zu kultivieren. Die Kulturen wuchsen teils nach Art der Oidien, teils nach Art der Hefen. Bei einem Hunde ließen sich nach intravenösen Injektionen multiple Abszesse erzeugen.

Einen wesentlichen Fortschritt brachte die Mitteilung von Hyde, Hectoen und Bevan aus dem Jahre 1899.

Bei einem 57jährigen holländischen Arbeiter fand sich eine ausgedehnte, leicht blutende Wundfläche an der Vorderseite des Unterschenkels, hinabreichend bis zum Fußgelenk. Die Affektion hatte mit einem roten Fleck unterhalb des Knies begonnen und war im Laufe von fünf Jahren zur gegenwärtigen Größe herangewachsen. Unter chirurgischer Behandlung heilte sie bis auf eine kleine Stelle aus. Ungefähr drei oder vier Jahre später entstand am linken Daumen ein rötlicher Fleck, von dem aus ganz langsam sich ein der Tuberculosis verrucosa cutis ähnlicher Herd entwickelte, der den ganzen Daumen und Handrücken und ein Drittel des Vorderarmes einnahm. Die Flachhand blieb ausgespart und die Finger standen in Beugekontraktur. Die ganze Wundfläche war dunkelrot und von einem blauroten, zirka 4 *mm* breiten, erhabenen Rand scharf begrenzt. Sie war mit papillären Exkreszenzen dicht besetzt, die voneinander gut zu sondern waren und zwischen denen auf Druck eine fadenziehende, klebrige Flüssigkeit hervorquoll. Die Lymphdrüsen blieben unverändert. Die histologische Untersuchung ergab eine starke Akan-



those und teilweise atypische Wucherung des Epithels, ferner kleinste Leukozytenherde im Epithel selbst und ausgedehnte riesenzellenhaltige Infiltrate im Korium und in der Subkutis. Die nachweisbaren Parasiten zeigten die typische Form und die Gruppierung der Sproßpilze. Sie hatten rundliche oder ovale Gestalt, eine doppelt konturierte homogene Kapsel und ein körniges, stellenweise vakuolisiertes Protoplasma. Sie wuchsen auf den gewöhnlichen Nährböden unter der Bildung eines schimmelpilzähnlichen Myzeliums und brachten Zucker nicht zur Vergärung.

Am Impftiere (Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen) erzeugten sie lokale Abszesse und im Laufe von drei bis vier Wochen metastatische Eiterungen mit Bildung eines riesenzellreichen Granulationsgewebes in Lunge und Leber; in die vordere Augenkammer inokuliert, provozierten sie ein Hypopyon.

Dieser Patient nun war der erste, der systematisch mit hohen Joddosen behandelt und bei dem der große therapeutische Effekt innerer Joddarreichung einwandfrei festgestellt wurde.

Nachdem nun einmal durch Gilchrist und seine Schule das Augenmerk auf diese neue Hyphomyzetenerkrankung gerichtet worden war und der Nachweis des neuen Krankheitserregers mikroskopisch relativ einfach erbracht werden konnte, begann man allenthalben nach Fällen ähnlicher Art zu suchen.

Auf dem internationalen Kongreß für Medizin zu Paris im Jahre 1899 referierte Hyde bereits über 17 mikroskopisch und zum Teil auch kulturell sicher festgestellte Hautblastomykosen.

Von Jahr zu Jahr mehrten sich in Amerika neue, in diese Gruppe gehörige Beobachtungen. Gilchrist erwähnte 1904, daß die von ihm entdeckte Mykose bereits vierzigmal mit Sicherheit diagnostiziert und durch rechtzeitige und ausgiebige Joddarreichung ganz bedeutend gebessert wurde.

Ich will hier nicht die ganze Kasuistik aufrollen, ich möchte nur versuchen, nach den vorliegenden größtenteils englischen Arbeiten ein geschlossenes Bild der Gilchristschen Mykose zu entwerfen.

Die Infektion mit virulentem Virus erfolgt meist im Gesicht oder an den Händen ohne bekanntes ursächliches Trauma. Ein einzigesmal ist sie vielleicht durch den Biß einer Katze verschuldet worden (Stelwagon).

Die Primäreffloreszenz erscheint auf der Haut als ein



entzündlich gerötetes, mäßig infiltriertes Knötchen, welches bald an seiner Kuppe in eine Blase oder kleine Pustel sich umwandelt. Die Decke trocknet zu einem Schorfe ein, nach dessen Abnahme eine leicht blutende, granulierende Geschwürsfläche zutage tritt. Die Basis des Ulkus beginnt papillär zu wuchern, die Auswüchse werden ziemlich lang, sind weich und sukkulent und verhornen nicht an ihrer Oberfläche. Typisch sind kleine Abszeßbildungen teils epidermoidal, teils in der Kutis, welche nach außen durchbrechen und meistens eine zähe, sanguinolente, eiterähnliche Flüssigkeit absondern. Wenn der Prozeß der Fläche nach an Ausdehnung gewinnt, so ähnelt der Krankheitsherd ganz auffallend der Tuberculosis verrucosa cutis.

Differentialdiagnostisch unterscheidet er sich von dieser zuerst von Riehl und Paltauf beschriebenen Form der Hauttuberkulose in folgenden Punkten:

1. Die Tuberculosis verrucosa ist selten multipel, meist nur an einer Stelle lokalisiert; die Gilchristsche Krankheit tritt oft an mehreren Punkten zugleich auf oder setzt in ihrem weiteren Verlaufe Hautmetastasen.

2. Die Tuberculosis verrucosa befällt außerordentlich selten das Gesicht, während die Gilchristsche Mykose sehr häufig auf Nase, Wangen, Stirne und Augenbrauen zur Entwicklung kommt.

3. Die interne Jodtherapie hat eine hervorragend günstige Wirkung auf die Gilchristsche Krankheit und ist wirkungslos bei Hauttuberkulose.

Die blastomykotischen Ulzerationen sind teils flach, teils kraterförmig; sie sezernieren und bedecken sich mit Krusten und Borken. Der einzelne Herd kann im Zentrum abheilen und in der Peripherie serpiginös weiterschreiten. Der Zerfallsprozeß entwickelt sich oft außerordentlich langsam, ohne wesentliche Beschwerden für den Patienten. Manchesmal kommt es im Krankheitsherd selbst oder in dessen unmittelbarer Umgebung zu akuteren Nachschüben in Form kleiner, akneiformer Knötchen, die an der Kuppe vereitern.

Durch Autoinokulation des infektiösen Eiters oder auf metastatischem Wege können dem ursprünglichen Krankheits-



herde analoge Ulzerationen an anderen Stellen entstehen. Ja selbst, wenn das primäre Ulkus spontan oder durch einen chirurgischen Eingriff vollständig zur Abheilung gekommen ist, besteht die Möglichkeit einer Rezidive noch nach Monaten oder Jahren. Dieselbe erfolgt bald in loco, bald an einer von dem Primäraffekte weit entfernten Körperregion.

Die Schleimhaut des Mundes und der Nase waren bei den in Nord-Amerika beobachteten Fällen stets verschont. Splendore hingegen hat in Brasilien eine Reihe durch den Gilchristschen Parasiten bedingter Infektionen beschrieben, die sich an die Lippen- und Wangenschleimhaut lokalisierten. Diese Substanzverluste gleichen in ihrem Aussehen den an der Haut beobachteten Geschwüren. Sie sind ziemlich oberflächlich, verursachen nur wenig Schmerzen und werden stets von einer Gingivitis begleitet, die durch Speichelfluß und Schwellung des Zahnfleisches die Patienten am Sprechen und an der Nahrungsaufnahme behindert. Die erhöhte Temperatur des Mundes und die ständige Mazeration durch den Speichel führt zu einer exzessiven Wucherung der Granulationen an der Basis der Wundfläche, welche mit zahlreichen, maulbeerförmigen, papillomatösen Exkreszenzen sich bedeckt, zwischen denen auf Druck Eiter hervorquillt. Auch unser Fall, dessen ausführliche Krankengeschichte ich weiter unten mitteilen werde, hatte die ersten Erscheinungen seiner Blastomyzeteninfektion im Munde.

Während die Affektion in loco für die Gesundheit des Patienten keine wesentlichen Gefahren mit sich bringt und auch sein Allgemeinbefinden nicht beeinflußt, ändert sich das Bild mit einem Schlage, wenn eine Generalisierung des Virus auf dem Wege der Blutbahn erfolgt. Es entstehen dann Metastasen in den Lungen, Nieren, Leber, Milz, auf den Serosen, mitunter in den Geschlechtsorganen. Diese Septiko-Pyämie bedingt kontinuierliches Fieber, allgemeinen Kräfteverfall und führt oft unaufhaltsam zum Tode. Nicht immer jedoch ist die Prognose infaust zu stellen. Wenn der „blastomykotische Primäraffekt" entweder exzidiert oder intensiv mit dem Paquelin



verschorft und jede Rezidive in loco genau überwacht und im Keime zerstört wird, wenn ferner eine energische, lang fortgesetzte Jodtherapie diese Maßnahmen unterstützt, so ist zu hoffen, daß ein Stillstand, mitunter sogar definitive Heilung dieses heimtückischen und in Amerika durchaus nicht so seltenen Leidens eintritt.

Der histologische Befund entspricht dem klinischen Aspekt der Hautaffektion. Die Schichten der Epidermis sind verbreitert, jedoch ohne Hyperkeratose. Die akanthotischen Epithelzapfen sind stark in die Länge gezogen, reichen bis tief in den Papillarkörper und in die Kutis. Intraepithelial liegen kleine Leukozytenansammlungen (Abszesse), die den Erreger enthalten können. Die Gefäße des Papillarkörpers sind von Infiltraten umsäumt. Stellenweise verdichten sich die letzteren zu mehr oder minder scharf begrenzten Plasmomen, die aus jungen Bindegewebszellen, epitheloiden und mehrkernigen Riesenzellen bestehen. Dieses Granulationsgewebe ist von zahlreichen Leukozyten durchsetzt, welche analog den oben beschriebenen Herden in der Epidermis kleine und größere Mikroabszesse formieren.

Buschke hat als erster darauf hingewiesen, daß bei der europäischen, durch Saccharomyzeten bedingten Blastomykose sich massenhaft Hefezellen teils einzeln liegend, teils in Sproßform im erkrankten Gewebe nachweisen lassen. Im Gegensatz hiezu finden sich bei der Gilchristschen Krankheit die Parasiten meist viel spärlicher. Sie liegen innerhalb der intraepithelialen Abszesse, ferner im Granulationsgewebe frei oder in Riesenzellen eingeschlossen. Sie sind runde, doppelt konturierte, ovale oder elliptische Gebilde, mitunter noch in Sproßform zusammenhängend. Die Tatsache, daß sie auch in vollkommen geschlossenen Herden, bei denen jede akzidentelle Sekundärinfektion ausgeschlossen ist, enthalten sind, spricht für die ätiologische Bedeutung dieser Parasiten. Ihre Größe schwankt zwischen 4 μ und 30 μ im Durchmesser. Jedenfalls sind sie meist größer als die einheimischen Hefearten. Sie besitzen eine Membran, ein granuliertes Protoplasma und vielleicht Bestandteile eines Zellkernes.

Die Züchtung auf künstlichen Nährböden ist nicht immer erfolgreich. Oft muß man viele Röhrchen mit Impfmaterial beschicken, um in einigen ein positives Resultat verzeichnen zu können. Dieses Verhalten ist sehr vielen menschenpathogenen Fadenpilzen gemeinsam. Bei den Aktinomyzeten z. B. gelingt trotz mikroskopisch festgestellter Anwesenheit typischer Drusen im verimpften Eiter die Kultur nur äußerst schwierig (Boström).

Es scheint drei Varietäten des Gilchristschen Parasiten zu geben, von denen jedoch nur eine häufig vorzukommen pflegt, die beiden anderen sind viel seltener. Der erstgenannte Stamm wurde mir von Gilchrist freundlichst zur Verfügung gestellt und zeigte folgende kulturelle Eigenschaften:

Auf Maltose-Agar entstand nach etwa 14—20 Tagen eine kreisrunde, trockene, gelblich-bräunliche Kolonie, die in der Folgezeit zahlreiche, flaumige, weiße Luftmyzelien produzierte, nach vier Wochen bis zur abgebildeten Größe (Fig. 10) heranwuchs, im Zentrum ein kleines Knöpfchen und an der Peripherie konzentrische Ringe stärkeren Wachstums zeigte. In flüssigen Medien (Maltosebouillon) bildete sich ein Bodensatz aus fetzigen Membranen, die beim Umschütteln umherschwammen. Mikroskopisch setzte sich die Kolonie aus Fäden zusammen, die teils seitenständige, teils endständige Ektosporen abschnürten; dieselben entsprachen ungefähr in Größe und Form den im Gewebe auffindbaren Parasiten, ohne jedoch eine Andeutung von Sprossung erkennen zu lassen.

Das kulturelle Verhalten rechtfertigt eine Sonderstellung des Gilchristschen Pilzes. Er wächst viel langsamer als die pathogenen Hefen und ist dem flaumigen Aussehen seiner Kolonie nach den Dermatophyten verwandt. Seine weißen, wolligen Luftmyzelien erinnern an das Trichophyton niveum oder das Achorion Quinckeanum. Biologisch unterscheidet er sich von den hierzulande beobachteten Saccharomyzeten dadurch, daß er Zuckerarten nicht zu spalten vermag. In den durch ihn erzeugten Granulomen bildet er zwar Formen, welche in Sproßverbänden zusammenhängen, aber niemals in so enormer Menge nachzuweisen sind, wie bei echten Hefeinfektionen. Es scheint gerechtfertigt, ihn unter die Oidien einzureihen. Er scheint dem Oidium albicans entschieden nahe-



zustehen, besitzt jedoch nicht die Eigenschaft des gewöhnlichen Soorpilzes, im Gewebe Fäden und in der Kultur Chlamydosporen zu produzieren.

Die Tierpathogenität des genannten Keimes ist zwar festgestellt, aber nicht immer nachzuweisen. Buschke konnte durch Injektion größerer Mengen von Parasiten bei Mäusen gelegentlich eine der Blastomykose ähnliche, aber mehr zur Heilung tendierende Affektion erzeugen. Anderen Autoren gelang es, bei Meerschweinchen und Kaninchen den menschlichen ähnliche Granulome zu erzeugen, die bei kutaner Impfung am Orte der Inokulation, bei intraperitonealer oder intravenöser Injektion in Leber, Milz, Lunge oder am Peritoneum zur Entwicklung kamen. Meine eigenen Versuche an Affen und an Kaninchen werde ich noch eingehend besprechen.

Ich hatte nun Gelegenheit an der Klinik meines Chefs einen Patienten mit Gilchristscher Krankheit[1]) längere Zeit hindurch zu beobachten.

Die Anamnese ergibt:

G. St., von Geburt Triestiner, 39 Jahre alt, wanderte als 10jähriger Knabe nach Brasilien aus. Erbliche Belastung wird in Abrede gestellt. Kinderkrankheiten werden zugegeben.

Bald nach seiner Ankunft in Brasilien befiel ihn eine juckende Hautaffektion in Form kleiner Knötchen, die rasch zerkratzt wurden und von denen einige am rechten Unterschenkel zu Geschwürchen sich umwandelten. Diese Ulzerationen heilten langsam und brachen in der Folgezeit wieder auf. Sie führten zu einer Vereiterung der regionären Inguinaldrüsen, die inzidiert werden mußten. Nach diesem chirurgischen Eingriffe vernarbten sie endgültig.

Im Sommer 1909 erkrankte Patient unter Fiebererscheinungen an einer heftigen Zahnfleischentzündung. Die submaxillaren Lymphdrüsen schwollen an und schmerzten bei der leisesten Berührung. Außerdem stellte sich Speichelfluß ein und das Sputum war mit Blut gemischt. Patient, der damals die Flöte spielte, glaubte sich an dem Instrumente eines befreundeten Musikanten infiziert zu haben. Die akuten Erscheinungen der Gingivitis kamen zwar durch Gebrauch eines antiseptischen, vom Arzte verordneten Mund-

[1]) Der Patient wurde am 7. Mai 1914 in der Wiener dermatologischen Gesellschaft und am 12. Juni 1914 in der k. k. Gesellschaft der Ärzte vorgestellt und gleichzeitig die mikroskopischen Präparate, beziehungsweise die positiven Affenimpfungen demonstriert.



wassers zum Stillstande, an der Innenseite des linken Mundwinkels jedoch bildete sich ein leicht blutendes Geschwür, das nicht heilen wollte.

Einen Monat später entstand spontan eine etwa nußgroße Geschwulst am linken Fußrande, die fast gar nicht schmerzte und nach einigen Wochen aufbrach. Aus diesem kalten Abszesse entleerte sich durch Fistelgänge spärliches, dünnflüssiges Sekret. Trotz Bäder und antiseptischer Waschungen persistierte die Eiterung und Patient sah sich im Oktober 1909 veranlaßt, Spitalspflege aufzusuchen.

Er wurde in San Paolo (Brasilien) ins Spital aufgenommen. Damals wurde von Dr. Splendore folgender Befund erhoben:

„Am linken inneren Fußrande bestand auf ödematöser Basis eine ungefähr kronengroße, schwammige, mit braunroten Krusten bedeckte Ulzeration, deren Grund warzige, vegetierende leicht blutende Vegetationen erkennen ließ.

In der Umgebung tastete man vier ins Unterhautzellgewebe eingelagerte indolente, erbsen- bis walnußgroße Tumoren, über denen die Haut verschieblich und pathologisch nicht verändert war.

Die Unterlippe schien in ihrem ganzen Umfange ödematös. Beim Öffnen des Mundes sah man an der Innenseite der linken Wange eine von dunkelroten, maulbeerähnlichen Granulationen eingenommene Geschwürsfläche, welche sich bis gegen den Mundwinkel erstreckte. Diese Granulationen waren durchschnittlich drei bis vier Millimeter hoch, an ihrem oberen Ende nach Art eines Stecknadelkopfes abgerundet und erinnerten in ihrem Aussehen entfernt an Blumenkohl. Außerdem bestanden am harten Gaumen drei oberflächliche, blaßrote Ulzerationen von ganz analoger, papillomatöser Beschaffenheit. In der Regio submaxillaris tastete man damals zwei derbelastische, zirka bohnengroße Lymphdrüsen."

In den von der Geschwürsfläche im Munde abgestreiften Sekrete fanden sich sowohl im Nativpräparat als auch nach Behandlung mit 30%iger Sodalösung zahllose teils frei liegende, teils in Zellen eingeschlossene Körperchen. Dieselben waren rund oder leicht oval, zeigten eine doppelt konturiere Membran und einen granulierten Inhalt. Vereinzelte isolierte Gebilde erinnerten an Coccidien. Andere wieder lagen in Gruppen beieinander und zeigte einwandfrei periphere Sprossung. Ganz analoge Parasiten konnten mikroskopisch im Eiter des am linken Fuße lokalisierten Abszesses nachgewiesen werden.

Auf Grund dieses Befundes stellte Splendore die Diagnose auf eine durch den Gilchristschen Parasiten bedingte Mykose und verordnete ein Jodpräparat. Die laryngoskopische Untersuchung, die am 1. November 1909 vorgenommen wurde, ergab kleine Ulzerationen am rechten Rande der Epiglottis und Hyperämie des Vestibulum laryngis und beider Stimmbänder.

Im Blute waren die Leukozyten stark vermehrt (16.000 per mm^3), der Harn zeigte Spuren Albumen.



Drei Monate hindurch verblieb der Patient im Spital. Oft stellten sich abendliche Temperatursteigerungen bis 38° ein. Eine energische Jodtherapie brachte die Ulzera am Beine und im Munde zur Heilung. Im Januar 1910 verließ Patient das Krankenhaus zu St. Paolo und blieb noch einige Zeit hindurch in ambulatorischer Beobachtung. Im Frühjahre 1910 waren sämtliche Krankheitserscheinungen geschwunden.

Bis zum Sommer 1911 blieb er vollständig gesund.

Am August 1911 bemerkte er an der Außenseite des rechten Nasenflügels ein kleines Ulkus, welches allmählich auf die Oberlippe und die angrenzenden Partien der Wangenhaut übergriff. Es breitete sich langsam der Fläche nach aus und zeigte papillären Bau. Da Patient nicht mehr in San Paolo selbst, sondern in einer kleinen Provinzstadt Brasiliens (Taquaritinga) Aufenthalt genommen hatte, konnte er nicht mehr das Spital in San Paolo aufsuchen. Ein Arzt in Taquaritinga behandelte ihn erfolglos mit Salben und Medizinen und riet ihm, weil jede Therapie versagte und das Geschwür auch die linke Wange mit einbezog, nach Europa zu reisen, um dort in den mit besseren Hilfsmitteln ausgestatteten Spitälern Hilfe zu suchen.

Am 12. April 1913 schiffte sich Patient nach Triest ein, wo er am 13. Mai 1913 eintraf und in die Abteilung des dortigen Krankenhauses (Prim. Dr. Nicolich) aufgenommen wurde.

Da er keine Heilung finden konnte, ging er im September 1913 nach Florenz. An der Klinik des Herrn Professor Pellizari lag er vier Monate und wurde wieder mit Jodpräparaten und lokal mit Röntgen- und Radiumstrahlen behandelt. Zu Neujahr 1914 kehrte er nach Triest zurück. Das Geschwür an der Haut beider Wangen und an der Oberlippe war etwas gebessert, hingegen traten im Laufe der folgenden Wochen Schwellungen des Zahnfleisches und Schlingbeschwerden auf, die den Patienten am Essen behinderten. Ein zu Rate gezogener Arzt wies ihn an unsere Klinik, an welcher Patient am 16./III. 1914 sich einfand.

Status praesens: Im Gesichte findet sich ein Substanzverlust, der in seiner Form an einen Schmetterling erinnert (Fig. 1); er nimmt in seinem mittleren, schmäleren Anteil die ganze Breite der Oberlippe ein, vom Naseneingange bis zum Lippenrot, an dessen Grenzen er sich hält. Gegen die Wangen zu breitet er sich beiderseits flächenhaft aus und reicht nach oben bis gegen die unteren Augenlider und nach den Seiten bis zu den vorderen Ansätzen der Jochbögen. Die zentralen Partien des Ulkus sind flach, glänzend, von zarten Narbensträngen durchzogen. Gegen die Peripherie zu bemerkt man leicht erhabene, warzenähnliche Exkreszenzen, die einem



schmierig belegten Grunde aufsitzen und zwischen denen auf Druck eine seröse, trübe Flüssigkeit hervorquillt. Die polyzyklisch konturierten Ränder des Geschwüres sind infiltriert, stellenweise etwas unterminiert und gleichfalls von papillär gewucherten Granulationen besetzt. Das Ulkus schmerzt spontan und ist auf Druck sehr empfindlich.

Die Nasenspitze ist stark geschwollen, blauviolett verfärbt, der häutige Teil des Septums durch den Zerfallsprozeß konsumiert, die Nasenlöcher sind von eitrigen Krusten verschlossen.

Die Haut des Stammes und der oberen Extremitäten zeigt keine pathologischen Veränderungen. Das rechte Bein ist kürzer als das linke und wird infolge einer in früher Jugend abgelaufenen Entzündung im Sprunggelenk (Gelenkstuberkulose?) in Spitzfußstellung gehalten. Am inneren Rande des linken Fußes eine strahlige, weiße, im Niveau der Haut liegende Narbe.

Bei der Inspektion der Mundhöhle fällt sofort ein eigentümlicher Foetor auf. Das Zahnfleisch ist am Ober- und Unterkiefer stark ödematös, aufgelockert, die Zähne sind in ihren Alveolen abnorm leicht beweglich. Der weiche Gaumen ist in seinem linken Anteile von einer flachen granulierenden, stellenweise papillär wuchernden, jedoch in toto nur wenig über das Niveau der gesunden Umgebung prominenten Ulzeration eingenommen, die nach rechts sich bis weit über die Mittellinie erstreckt, nach unten auf den Zungengrund sich fortsetzt und nach außen in die Nische zwischen dem aufsteigenden Aste des Unterkiefers und der Wange sich vorschiebt. Stellenweise bemerkt man deutlich Vernarbungsvorgänge. Das Larynx ist frei.

Die Lymphdrüsen in der Submaxillargegend beiderseits bis auf Taubeneigröße geschwollen, leicht druckschmerzhaft. Ebensolche, nur bedeutend kleinere, glatte Lymphdrüsentumoren liegen rechts und links in der Fossa supraclavicularis und am Musculus sternocleidomastoideus. Auch vor dem linken Ohre ist ein kleines, etwa erbsengroßes, auf der Unterlage verschiebliches Drüschen zu tasten.

Über beiden Lungen, außer einer mäßigen Abschwächung des normalen Perkussionsschalles in der Gegend der rechten Lungenspitze,

normale Verhältnisse. Das Atemgeräusch ist an der genannten Stelle etwas abgeschwächt.

Herzgrenzen und Herztöne normal. Am Abdomen nichts Pathologisches. Milz ist nicht palpabel, scheint perkutorisch jedoch in ihrem Längsdurchmesser etwas vergrößert. Die Leber überschreitet nicht den Rippenbogen.

Blutbefund (Klinik Professor Ortner): Erythrozyten 4,800.000; Leukozyten 7000; Hämoglobin nach Fleischl 85%.

In dem nach Leishman gefärbten Präparat eine ziemliche Vermehrung der eosinophilen Leukozyten. Die übrigen Formen in annähernd normalen Verhältnissen, keine pathologischen Zellen.

Im Harne kein Albumen, kein Saccharum, keine pathologischen Elemente nachweisbar.

Abendliche Temperaturanstiege waren nicht vorhanden.

Die Diagnose dieser Affektion war bei der ersten Untersuchung nicht zu stellen. Wir schwankten zunächst zwischen Tuberkulose und Epitheliom. Auch die Schleimhautgeschwüre im Munde schienen in diese beiden Krankheitstypen am besten hineinzupassen. Die histologische Untersuchung eines vom Rande des Ulkus exzidierten Stückchens ergab ein enorm riesenzellreiches Granulationsgewebe, so daß wir Epitheliom ausschließen mußten.

Die Pirquetsche Kutireaktion mit Tuberkulin hatte schwach positiven Ausfall, die subkutane Tuberkulininjektion (0·001, 0·002 *g*) verursachte keine Stichreaktion, keine Allgemein- und keine Herdreaktion.

Tuberkelbazillen waren im Geschwürssekrete nicht nachzuweisen.

Nach diesen Untersuchungsergebnissen konnten wir uns nicht entschließen, den Fall als Tuberkulose aufzufassen, und dachten eher an Syphilis, mußten jedoch wegen der negativen Wassermannschen Reaktion auch diese Vermutung fallen lassen.

Drei Wochen später entstand nun in der Haut der Submentalgegend unseres Patienten ein kleines, schmerzhaftes, druckempfindliches, etwa kirschkerngroßes, blauviolettes Infiltrat, welches an einen Furunkel erinnerte. Dieser Knoten erweichte an seiner Kuppe und wurde inzidiert.

Die Untersuchung des Eiters, der bakterienfrei war, deckte

die Anwesenheit ganz eigenartiger Gebilde auf; in Haufen beieinander liegend sah man kugelige oder leicht ovale doppelkonturierte Parasiten, oft in Sproßform aneinander hängend. Ihr Protoplasma enthielt grampositive Granula, die doppelt konturierte Hülle schien homogen und ungefärbt (Fig. 5).

Dieser Befund und die bestimmte Angabe des intelligenten Patienten, er hätte im Jahre 1909 eine Infektion überstanden, die von Dr. Splendore in St. Paolo als Gilchristsche Blastomykose bezeichnet worden war, klärte mit einem Schlage das bis dahin dunkle Krankheitsbild. Wir mußten annehmen, die schweren ulzerösen Prozesse im Gesichte und im Munde, die Drüsenschwellungen am Halse und das metastatische Hautinfiltrat am Kinne seien nichts anderes, als eine Rezidive der im Jahre 1909 akquirierten und durch Joddarreichung unvollständig ausgeheilten Oidiomyzeteninfektion.

Alle folgenden histologischen, biologischen und tierexperimentellen Untersuchungen stützten diese Annahme, so daß wir in der Lage sind, aus eigener Erfahrung über die Gilchristsche Krankheit zu berichten.

a) Histologische Befunde.

Zunächst fertigte ich von den Ulzerationen im Munde und im Gesichte zahlreiche Abstrichpräparate an und färbte sie nach der Gramschen Methode. Sie wimmelten mikroskopisch von grampositiven Kokken und gramnegativen Stäbchen und ließen die wohl infolge der Mischinfektion verdrängten Gilchristschen Parasiten vermissen.

Nur der Eiter des noch nicht spontan perforierten metastatischen Knotens am Kinn enthielt außer den eben geschilderten typischen hefeähnlichen Parasiten keine anderen Bakterien.

Wir exzidierten nun den Knoten in der Submentalgegend zugleich mit einer kleinen, ihm anhaftenden Lymphdrüse am 22. April. Nach Fixation in Alkohol wurden die Schnitte den gebräuchlichen Färbeverfahren unterzogen. (Hämalaun-Eosin, Orzein-Methylenblau, Unna-Pappenheim, Gram-Weigert).

Sie boten folgendes Bild:



Das Epithel war in einem Zustand atypischer Wucherung, die Epithelleisten verbreitert, stellenweise verzweigt und mit einander anastomosierend. Oft hatte man den Eindruck eines enorm proliferierenden Wachstums, wie etwa bei spitzen Kondylomen oder bei der Tuberculosis verrucosa cutis.

Die geschilderte Verbreiterung betraf nur die Basal- und Stachelzellenschichte im Sinne einer Akanthose, die obersten Lagen waren unverändert, insbesondere fehlte jede Hyperkeratose. Stellenweise fanden sich parakeratotische Zellagen.

Intraepithelial erkannte man Häufchen polynukleärer Leukozyten, entsprechend den schon makroskopisch sichtbaren Pusteln. Außer diesen Ansammlungen weißer Blutkörperchen sah man rings vom Epithel eingeschlossen runde oder ovale Zellgruppen, die aus Bindegewebszellen, mononukleären und vereinzelten Riesenzellen sich zusammensetzten und Quer- und Schrägschnitte der verlängerten Papillenspitzen darstellten. Den Papillarkörper, dessen Blutgefäße strotzend gefüllt waren, und das Gewebe der Kutis durchsetzte ein massiges, diffuses Infiltrat, welches von Plasmazellen, jungen Bindegewebszellen, epitheloiden und Riesenzellen gebildet wurde. Überall drängte es die normal tingiblen und geformten elastischen Fasern auseinander und schob sich in Gestalt eines unscharf begrenzten Granuloms bis tief in das subkutane Fettgewebe vor. Schweißdrüsen und Haarbälge wurden mit einbezogen.

Histologisch charakterisierte sich diese entzündliche Granulationsgeschwulst durch einen ganz enormen Reichtum an Riesenzellen. Sie entsprachen überall dem Langhansschen Typus. Ihre Größe und ihre Kernzahl variierte. Oft zählte ich bis 40 randständige Kerne in einer einzigen Riesenzelle. An manchen Punkten waren sie in Haufen vorhanden und ein Gesichtsfeld enthielt an 20 derartige Gebilde (Fig. 4).

Charakteristisch für diesen entzündlichen Tumor waren ferner mitten ins neugebildete Granulom eingestreute Häufchen polynuklearer Leukozyten nach Art von sogenannten Mikroabszessen. Dieselben enthielten außerdem rote Blutkörperchen und Fibrinfäden. Verkäsung oder diffuse Nekrose fehlte vollständig, nur stellen-



weise lagen einzelne schlechter färbbare Zellen neben normal tingiblen Elementen.

Dieser eben geschilderte Bau ist Granulationsgeschwülsten, die durch menschenpathogene Hyphomyzeten hervorgerufen werden, eigentümlich. Die durch das Sporotrichon Beurmanni verursachten „Sporotrichome" bieten ein ganz identisches Aussehen.

Wollte man versuchen, diese „Mykome" gegen die Syphilis und Tuberkulose abzugrenzen, so könnte man vielleicht folgende Unterschiede hervorheben.

Bei der Syphilis finden sich oft kleine aberrierende Gummen in der scheinbar gesunden Umgebung. Die Nekrose beginnt an verschiedenen Stellen, die intensivsten entzündlichen Veränderungen sind an den Gefäßen, polynukleäre Leukozyten endlich sind nur in spärlicher Menge vorhanden.

Bei der Tuberkulose ist die Nekrose viel kompakter, das Infiltrat sehr gefäßarm, sein Aufbau einfacher, ärmer an Zellformen. Polynukleäre Leukozyten sind auch im Tuberkel nur vereinzelt, nie in Form von Mikroabszessen, zu sehen.

Die exzidierten Lymphdrüsen zeigten alle Zeichen der Entzündung. Die Blutgefäße waren stark gefüllt, die Maschen des retikulären Gewebes auseinandergedrängt und von seröser Flüssigkeit durchtränkt. Zahlreiche kleinste tuberkelähnliche Knötchen durchsetzten das Parenchym der Drüse und lagen teils in den Marksträngen, teils in den Follikeln verstreut. Sie bestanden aus epitheloiden und massenhaft Riesenzellen und enthielten ebenso wie die Hautherde kleine Häufchen polynukleärer Leukozyten.

Im Eiter des eben beschriebenen, frischen, noch nicht spontan perforierten Infiltrates, in den Gewebsschnitten desselben und in den daraufhin untersuchten Lymphdrüsen fanden sich in wechselnder Menge kugelrunde und ovale Gebilde, die wir mit Sicherheit als Gilchristsche Parasiten ansprechen konnten. Ihre Größe variierte zwischen bedeutenden Grenzen. Die kleinsten hatten 4—6 μ im Durchmesser, die größten ungefähr 30—32 μ. Sie lagen teils einzeln, teils in Gruppen beieinander.

In den Deckglaspräparaten des Eiters waren

die Häufchen hefeähnlicher Körperchen alle in einer homogenen Substanz eingebettet, welche vielleicht Resten von Zellprotoplasma entsprechen dürfte, denn im Schnitte fand ich die Parasiten fast ausschließlich intrazellulär. Die Hefeform des Erregers hatte eine homogene ungefärbte doppeltkonturierte Hülle und ein Protoplasma, welches mehr minder reichlich grampositive Granula führte. Stellenweise hingen die Individuen in deutlicher Sproßform zusammen, derart, daß an irgend einem Punkt ihre doppelkonturierte Zellmembran eine Öffnung zeigte, aus welcher eine kleinere identisch gebaute Tochterzelle herauswuchs. Oft kamen an einer einzigen Mutterzelle mehrere Tochterzellen zur Auskeimung.

In den nach Gram-Weigert gefärbten Schnittpräparaten konnte ich die Mikroorganismen nur spärlich frei liegend im Gewebe, jedoch in ziemlich großer Zahl eingeschlossen in Riesenzellen nachweisen. Auffallend war die Tatsache, daß sie in den Ausstrichpräparaten entschieden größer aussahen, als in den vorher in Alkohol fixierten Schnitten. Diese Differenz dürfte wohl durch Schrumpfungsvorgänge im Leibe des Parasiten bedingt sein, die durch das Fixationsmittel hervorgerufen wurden. Bei den meisten war die doppeltkonturierte Hülle nur leicht bläulich tingiert; das Protoplasma hingegen erschien tiefblau und enthielt unregelmäßig begrenzte Gebilde, welche das Gentianaviolett besonders stark zurückgehalten hatten und die wohl einem diffusen Kern entsprechen dürften. Beurmann, Gougerot u. a. haben einen solchen bei vielen Fadenpilzen gefunden. Bei den echten Saccharomyzeten hingegen scheint er zu fehlen. Neben kreisrunden oder ovalen schön ausgebildeten Individuen fand ich auch andere, deren Protoplasma halbmondförmig oder unregelmäßig rundlich gestaltet war. Besonders dort, wo viele Parasiten dicht beieinander lagen, konnte ich diese durch gegenseitigen Wachstumsdruck bedingten Difformitäten konstatieren. (Fig. 7).

Nicht alle Parasiten aber differenzierten sich in Hülle und Protoplasma. Manche, besonders die in nekrotischen Gewebsinseln liegenden ließen das grampositive Protoplasma vollständig vermissen. Es hatte den Anschein,

als ob dasselbe zur Resorption gekommen wäre, und als Rest war nur mehr die leere, leicht bläulich verfärbte Membran übrig geblieben. Solche „Parasitenschatten“ konnte ich in einer exstirpierten Lymphdrüse entdecken. Ihre Hüllen hingen noch deutlich in Sproßform zusammen, aber jeder protoplasmatische Inhalt fehlte. An Stelle der wohl differenzierten Hefezellen waren nur mehr Gruppen leerer Blasen vorhanden. (Fig. 9.)

b) Versuche über Immunität und Allergie.

Die neueren Arbeiten von Bloch, Widal, Abrami, Gougerot u. a. haben bei den Hyphomyzetenerkrankungen Phänomene der Allergie und Immunität aufgedeckt, welche ich auch bei unseren an „Blastomycosis americana“ leidenden Patienten nachzuweisen versuchte.

Bloch hat gezeigt, daß Menschen, die eine, mit stark entzündlichen Reaktionserscheinungen einhergehende kutane Trichophytie darbieten oder eine solche überstanden haben, gegen eine neuerliche Infektion ihres Hautorganes mit Trichophytonpilzen geschützt sind.

Es schien mir nun von Interesse, zunächst zu prüfen, ob auch unser Patient gegen seine Parasiten eine Hautimmunität besitzt.

Um sicher virulentes Material zu gewinnen, wurden am 15. Mai zwei zirka walnußgroße Lymphdrüsen, welche am äußeren Rande des linken Musc. sternocleidomastoideus durch die unveränderte Haut zu tasten waren, in Äthernarkose exstirpiert.[1])

Diese beiden Lymphome, die mikroskopisch massenhaft Gilchristsche Körperchen enthielten, zerkleinerte ich unter sterilen Kautelen in einer Reibschale und verwendete sie zur Superinfektion. Ein kleines Partikelchen wurde mit einer sterilen Lanzette in eine Hauttasche des linken Vorderarmes unseres Patienten inokuliert.

Nach zwei Wochen zeigte sich an der Impf-

[1]) Herr Dr. Sywek, Assistent der II. chirurgischen Abteilung des allgemeinen Krankenhauses, hatte die Liebenswürdigkeit, diesen Eingriff durchzuführen.



stelle ein zirka kirschkerngroßes, blauviolettes, druckschmerzhaftes Infiltrat. Dieser Knoten begann in den nächsten Tagen zu fluktuieren, an seiner Kuppe bildete sich eine kleine Pustel, in deren Eiter Parasiten in großer Menge sich vorfanden. Nach dem Eröffnen der Pustel entstand ein kleines Ulkus, welches allmählich zu Hellergröße sich ausbreitete. (Fig. 2.) Es umgab sich mit einem leicht entzündlich gerötetem Hof; die Ränder waren mäßig unterminiert, die Basis bedeckte sich mit papillären Exkreszenzen, zwischen denen auf Druck Eiter hervorquoll.

Das ganze Inokulationsgeschwür exzidierte ich weit im Gesunden. Sein histologischer Aufbau entsprach dem eines typischen „Blastomykoms" (Fig. 3).

Das Haften der Superinfektion ist ein Beweis dafür, daß bei der Gilchristschen Mykose trotz der tiefgreifenden Zerfallsprozesse eine Hautimmunität nicht zustande kommt.

Die nun folgenden Experimente über Hautallergie und Komplementfixation habe ich zum Teile gemeinsam mit Herrn Doz. Dr. Rudolf Müller durchgeführt. Mehrere dichtgewachsene Rasen einer zwei Monate hindurch auf Maltose-Schiefagar gewachsenen Reinkultur des Erregers, welche mir von Professor Gilchrist aus Baltimore freundlichst übersandt worden waren, wurden mit einem Platinspatel vom Nährboden abgehoben und in 5 cm^3 einer $^1/_2$% Karbol-Kochsalzlösung zerrieben. Dieser Extrakt erzeugte bei unserem Kranken eine spezifische Kutireaktion. Ein Zehntel Kubikzentimeter desselben verursachte 24 Stunden nach intrakutaner Einverleibung eine zirka kronengroße Rötung mit zentraler, etwa linsengroßer Papel. Zahlreiche Kontrollfälle, die mit dem gleichen Extrakt inokuliert wurden, ließen jede Reaktion vermissen.

Ich suchte nun festzustellen, ob einerseits unser Fall, der mit einem „Blastomykosin" Kutireaktion gab, auch auf andere Pilzextrakte in dieser Weise reagierte und ob andererseits Patienten, die an einer tiefen Trichophytie litten und sich Trichophytin gegenüber allergisch ver-



hielten, eine Hautüberempfindlichkeit gegen den Extrakt des Gilchristschen Parasiten besäßen.

Das Trichophytin wurde nach der Blochschen Vorschrift aus Maltosebouillonkulturen des Achorion Quinckeanum dargestellt.

Diese Versuche ergaben, daß die Hautallergie bei Blastomykose streng arteigen ist und Trichophytin keine allergische Entzündung auszulösen vermag. Desgleichen reagierten zwei Fälle tiefer Trichophytie zwar prompt auf kutane Trichophytinzufuhr, waren jedoch gegenüber „Blastomykosin" vollständig indifferent. Eine Analogie zu diesem Befunde ist die von Bloch beobachtete Tatsache, daß ein Sporotrichotiker mit Sporotrichosin eine sehr schöne, mit Trichophytin jedoch eine ganz negative Kutireaktion hatte.

Endlich möchte ich noch berichten, daß das Befinden unseres Patienten nach dem Abklingen des durch den Parasitenextrakt provozierten Entzündungsherdes, sich deutlich besserte; er nahm an Körpergewicht zu und seine durch die spezifischen Ulzerationen bedingten Schlingbeschwerden ließen nach. (Obwohl ich mir dessen bewußt bin, daß ein post hoc noch lange kein propter hoc bedeutet, möchte ich doch in unserem Falle die Möglichkeit eines günstigen therapeutischen Einflusses nicht a limine abweisen.) Bei Dermatomykosen wurde die allergische Reaktion ja schon lange zu therapeutischen Zwecken herangezogen. Bruck und Kusunoki behandelten tiefe Trichophytien erfolgreich mit intrakutanen Trichophytininjektionen und ich erzielte durch lokale Applikation von Trichophytinsalben nennenswerte Besserungen.

Der Versuch spezifische, gegen den Pilzextrakt gerichtete Ambozeptoren mittelst der Komplementbindungsmethode im Serum unseres Patienten nachzuweisen, wurde in der serodiagnostischen Station unserer Klinik angestellt und fiel negativ aus.

c) Tierimpfungen.

Die Übertragbarkeit der Gilchristschen Mykose auf Tiere ist schon von ihrem Entdecker bewiesen worden. Er



selbst aber und die meisten Nachuntersucher erzeugten Krankheitsbilder, welche zwar ätiologisch auf den übertragenen Erreger zurückzuführen waren, jedoch weder klinisch noch in ihrem Verlaufe an die menschliche Blastomykosis americana erinnerten.

Bei Versuchen, Tiere mit pathogenen Hyphomyzeten zu infizieren, müssen wir einige Kautelen beobachten, um nicht Täuschungen zu unterliegen. Auf Grund meiner eigenen Tierexperimente, die ich seinerzeit mit Sporotrichon-Stämmen unternahm, konnte ich Erfahrungen sammeln, wie wir Fehlerquellen ausschalten können.

Zunächst ist es nicht empfehlenswert, mit künstlich gezüchteten Reinkulturen zu arbeiten, denn oft schon in der ersten Generation kann ein isolierter Fadenpilz seine Virulenz verlieren. Eine Ausnahme hievon machen nur die Dermatophyten (Trichophyton- und Favusarten), welche noch nach Generationen ihre Infektiosität bewahren. Alle anderen Mykosen hingegen übertragen wir am besten durch Ansaugen des in den geschlossenen, zentral erweichten Granulomen vorhandenen Eiters. Oder wir exzidieren große, noch geschlossene Knoten, zerkleinern sie sorgfältig und verimpfen diese.

Direkt widerraten muß ich das allgemein verbreitete Verfahren, Pilzrasen von der Schiefagar-Oberfläche abzuheben, in Kochsalzlösung zu zerreiben und diese Suspension dann intravenös oder intraperitoneal zu verabreichen. Die nach intraperitonealer Injektion auf dem Bauchfell, nach intravenöser in der Lunge, Milz oder Leber entstehenden Knötchen sind absolut nicht für die gelungene Übertragung beweisend, sie sind nur eine Art Pseudotuberkulose, eine mit Knötchen- und Riesenzellenbildung einhergehende Reaktion auf die Myzel-Brocken, die ohne pathogen sein zu müssen, als korpuskuläre Elemente an sich eine Fremdkörperwirkung auslösen.

Um die genannten Irrtümer zu vermeiden, bin ich in meinem Falle folgendermaßen vorgegangen:

Als Impfmaterial zu meinen Tierversuchen diente ein Brei, den ich mir durch Zerreiben zweier am 15. Mai



exzidierter Lymphdrüsen in physiologischer Kochsalzlösung bereitete. Diese Lymphome saßen am Halse unseres Patienten und enthielten mikroskopisch (im Abstrichpräparate) Parasiten. Selbstverständlich benützte ich zur Darstellung des Impfstoffes keinen Reibsand.

Als Versuchstiere verwendete ich Rhesusaffen, Kaninchen und Meerschweinchen.

Zwei Affen wurden am 15. Mai an den Augenbrauenbogen vorsichtig rasiert, und mit einer Lanzette das eben beschriebene Impfmaterial in 10 Hauttaschen eingebracht. Die gesetzten Verletzungen heilten nach drei Tagen ab. Am 2. Juni, d. i. am 18. Tage nach der Impfung, entstanden bei beiden Affen an den Impfstellen kleinste bis linsengroße, blauviolette Knötchen, die in der Folgezeit sich vergrößerten, konfluierten und ein großes prominentes Infiltrat bildeten, welches die Stirne und Augenbrauen vorwölbte und eine Facies leontina zur Folge hatte (Fig. 8). Die ursprünglichen Knötchen vereiterten an ihrer Spitze; die kleinen Pusteln führten in ihrem Eiter zahlreiche Gilchristsche Parasiten (Fig. 6). Ein am 20. Tage exzidiertes Stückchen bot dieselben histologischen Merkmale, wie die Hautgeschwüre des Menschen. Ich fand Leukozytenherde im verbreiterten Epithel, riesenzellreiches Granulationsgewebe im Papillarkörper und Kutis und Inseln weißer Blutkörperchen mitten in das Plasmom eingestreut.

Diese beim Affen künstlich erzeugte Hautblastomykose glich auch darin der menschlichen, daß die regionären Lymphdrüsen befallen wurden. Ich tastete in der vierten Krankheitswoche bei einem der Versuchstiere eine deutlich geschwollene, etwas über bohnengroße Drüse hinter dem linken Unterkieferast. Im übrigen scheint diese Infektion beim Affen gutartiger zu verlaufen als beim Menschen. Die Ulzerationen zeigen heute, acht Wochen nach der Impfung, eher Tendenz zur Involution. Ob nicht trotzdem eine Generalisierung des Virus eintreten kann, wird erst eine genaue mehrmonatliche Beobachtung lehren können.

Von den sechs Kaninchen erhielten vier je 1 cm^3 des oben beschriebenen Lymphdrüsenbreies intraperitoneal.



Alle vier Tiere blieben vollständig gesund. Sie wurden zwischen der sechsten und achten Woche getötet und hatten keinerlei Zeichen einer peritonealen Blastomykose an sich. Die Impfstellen waren reaktionslos, die Stichkanäle unverändert, die Lymphdrüsen normal, die inneren Organe, speziell Milz, Leber, Niere frei von Knötchen. Zwei männliche Kaninchen jedoch inokulierte ich mit je $^1/_2$ *cm*^{3} Lymphdrüsenbrei in die beiden Hoden. Ich ging hiebei von dem Gedanken aus, daß gerade der Hoden ein ganz besonders empfindliches Organ für Pilzinfektionen darstellt.

Für die Sporotrichose haben dies ja de Beurmann und Gougerot einwandfrei nachgewiesen. Impften sie eine männliche Ratte intraperitoneal in der Gegend des Unterbauches mit reichlich Sporotrichen führendem Eiter, so schwollen die beiden Hoden ungefähr am 15. Tage an. Sie nahmen an Volumen zu und behinderten die Tiere am Laufen. Die Infiltrate vereiterten, die Abszesse blieben entweder geschlossen oder der Inhalt entleerte sich nach Usurierung der darüber ziehenden Skrotalhaut durch eine Fistel. Bei der Autopsie fanden sie sämtliche Hüllen des Vas deferens derb infiltriert, die Epididymis in eine harte, von zahlreichen Knoten durchsetzte Masse umgewandelt, die Scheiden des Hodens verdickt und miteinander verwachsen, das ganze Organ in eine Schale chronisch entzündlicher Membranen eingebettet. Zerstreut im Parenchyme des Hodens und Nebenhodens lagen teils einzelstehende, teils konfluierende, nekrotische oder vereiterte Herde.

Ein ganz ähnliches Bild nun boten meine zwei intratestikulär infizierten Kaninchen, bei denen ich das Virus direkt in das Hodenparenchym eingebracht habe, um ein sicheres Haften zu erreichen. Der Hoden verwandelte sich im Laufe von drei Wochen in eine entzündliche, derb elastische Geschwulst, welche zirka das Vierfache des ursprünglichen Hodenvolumens angenommen hatte. Palpatorisch erwies sich die Epididymis frei. Der Samenstrang schien unverändert. An der herausgenommenen Geschlechtsdrüse war das gesamte spezifische Parenchym ersetzt von einem grauweißen Granulom, welches zahlreiche, hirsekorngroße, gelbliche, tuberkelähnliche Knötchen enthielt.



Der abgestreifte Gewebssaft ließ in den nach Gram gefärbten Ausstrichpräparaten massenhaft Gilchristsche Parasiten erkennen.

Histologisch ging diese Orchitis blastomycotica von dem interstitiellen Stützgewebe aus. Überall drängte sich zwischen die Reste der durch Druck zugrunde gegangenen Tubuli ein Plasmom, welches aus Riesenzellen, epitheloiden Zellen und Plasmazellen sich aufbaute.

Die Anzahl der Parasiten in den nach Gram-Weigert tingierten Präparaten war außerordentlich groß. Sie lagen teils in Gruppen im Protoplasma der Riesenzellen, teils einzeln oder zu zweit mitten im Gewebe.

Dieser Parasitenreichtum der Orchitis blastomycotica ist um so auffallender als die Blastomykome des Menschen und Affen relativ ärmer sind an spezifischen Erregern.

Die Orchitis sporotrichotica bildet zu diesem Befunde eine vollständige Analogie. Oft suchen wir vergebens im mikroskopischen Präparate der menschlichen Sporotrichome nach Pilzelementen, die wir in den Schnitten des sporotrichotisch erkrankten Rattenhodens in zahllosen Exemplaren entdecken können.

Eine Generalisierung des Virus von dem erkrankten Hoden aus ist bis jetzt bei den mit positivem Erfolge intratestikulär infizierten Kaninchen nicht eingetreten.

Die sechs zum Übertragungsversuche verwendeten Meerschweinchen sind alle gesund geblieben. Drei wurden intraperitoneal, drei subkutan in der linken Lendengegend mit je 1 cm^3 der Lymphdrüsenemulsion injiziert. Bei der nach 6 Wochen vorgenommenen Sektion sämtlicher durch Narkose getöteter Versuchstiere konnte ich nichts Pathologisches auffinden. Die Impfstellen und Stichkanäle waren von normalem Aussehen, Lymphdrüsen und innere Organe ohne pathologische Veränderungen.

d) Die Züchtung des Parasiten

ist aus den menschlichen Gewebsläsionen nicht geglückt. Den Eiter des noch geschlossenen Infiltrates am Kinne und



den zur Tierinfektion benützten Lymphdrüsenbrei habe ich auf eine ganze Reihe der verschiedensten Nährböden übertragen. Zahlreiche feste Medien (Agar, Glyzerinagar, Maltoseagar, Glyzerinkartoffel) und flüssige Substrate (Bouillon, Maltosebouillon) wurden mit dem parasitenhältigen Materiale beschickt und teils bei Zimmertemperatur, teils im Brutofen mehrere Wochen hindurch beobachtet. Sie blieben sämtlich steril.

Ebenso erfolglos verlief ein gleicher mit dem Affeneiter angestellter Versuch.

Die erkrankten Kaninchenhoden, welche schon im Abstrichpräparat zahllose Parasiten erkennen ließen, schienen ein recht günstiges Objekt für die Kultivierung derselben abzugeben. Ein derartiges, im Kaninchenhoden entstandenes Granulom zerkleinerte ich mit sterilen Instrumenten und verimpfte die in wenig Kochsalzlösung zerriebenen und zerquetschten Partikelchen auf eine Serie fester und flüssiger Nährböden. Dieselben beließ ich mehrere Wochen sowohl im Brutofen als auch bei Zimmertemperatur.

Schiefagar, Glyzerinagar, Maltoseagar blieben sämtlich steril.

In einigen der infizierten Bouillonröhrchen jedoch entstanden bei 37° nach 14 Tagen fetzige Membranen, die beim Schütteln in der Flüssigkeit umherschwammen und alsbald in Form bröckeliger Präzipitate zu Boden fielen. Sie waren aus einem nicht sehr grambeständigen Geflechte feiner Fäden und vieler doppelt konturierter, hefeartiger Ektosporen zusammengesetzt.

Diese Sporen schienen durchschnittlich kleiner als die Hefeformen des Parasiten im Gewebe.

In der zweiten Generation wuchsen sie auch auf festen Nährböden (Schiefagar, Glyzerinagar) ziemlich rasch als bräunlichgelber, glänzender Belag. Der Rasen ließ sich vom Nährboden leicht abheben und produzierte noch keine Luftmyzelien.

Die aus dem Kaninchenhoden isolierten Keime unterschieden sich immerhin gegenüber meinen anderen Gilchristschen Stämmen. Vor allem fehlte der wollige Flaum, der, wie aus der Abbildung Fig. 10 ersichtlich ist, bei den aus Nordamerika bezogenen Kulturen überaus üppig zur Entwicklung kam.

Diese morphologische Differenz wäre vielleicht daraus zu erklären, daß ja in unserem Falle eine südamerikanische Varietät des Erregers vorliegt, welche auch schon klinisch durch die Erzeugung von Schleimhautgeschwüren von der nordamerikanischen sich unterscheidet.

Der weitere Verlauf dieser durch den Gilchristschen Parasiten bedingten Erkrankung gestaltete sich ziemlich torpid. Zunächst möchte ich auf den Einfluß der Jodtherapie zu sprechen kommen. Seit den ersten Publikationen amerikanischer Autoren über die befriedigenden Resultate bei Darreichung hoher Joddosen, werden ja alle Fälle von Blastomycosis americana mit Jod behandelt. Oft aber finden wir in den diesbezüglichen Mitteilungen den Vermerk, daß das Leiden nur bis zu einem gewissen Grade gebessert werden konnte, eine vollständige Heilung jedoch nicht zu erzielen war. Ja, es wird mitunter noch während der Jodkur über Rezidive berichtet. Der günstige Effekt der Jodalkalien bei Hyphomyzetenerkrankungen im allgemeinen und bei der Gilchristschen Mykose im besonderen beruht gewiß nicht auf einer direkten Bakterizidie des angewendeten Medikamentes. Trotzdem z. B. das Jodkali einen ganz evidenten Einfluß auf die Heilung der Sporotrichose hat, so tötet es den Parasiten selbst nicht. In Glykosebouillon, der ich bis zu 10% Jodkali zugesetzt habe, wuchsen die Sporotrichonpilze zwar etwas langsamer, aber immer noch üppig. Durch systematische Vorbehandlung mit Jodkaliinjektionen konnte ich die Ratten vor einer experimentellen Sporotrichose nicht schützen. Wir kennen Fälle, bei denen auf Joddarreichung sämtliche Haut-Sporotrichome zurückgingen und trotz Fortsetzung dieser Medikation ein gummöses Rezidiv auftrat, welches allerdings rasch wieder abheilte.

Die nicht zu verkennende therapeutische Wirkung der Jodsalze bei allen Mykosen ist also keine bakterientötende, sie kommt vielmehr erst zur Entfaltung, wenn das spezifische Granulationsgewebe vorhanden ist, dessen Resorption sie ganz wesentlich beschleunigen. Diese



Auffassung deckt sich mit der Fingerschen Ansicht über die Art und Weise, wie unsere Antisyphilitica die Lues im Schach halten.

Die idealste Therapie der Blastomykose wäre natürlich die Vakzinetherapie. Die Beobachtung, daß nach Ablauf der durch den spezifischen Pilzextrakt bedingten Kutireaktion das Befinden unseres Patienten sich besserte, ermutigen ja nur hiezu. Wenn wir auch gewiß dieses Verfahren versuchen werden, so ist doch die Aussicht, zu einem abschließenden Urteil zu gelangen, sehr gering. Die Gilchristsche Krankheit ist in ihren Erscheinungen so wechselnd, spontane Remissionen bei ihr derart häufig, daß ein einziger Fall bestimmt nicht gestatten wird, ein neues Heilverfahren richtig bewerten zu können.

Nach allen vorliegenden Arbeiten und auch nach meinen Befunden ist die Sonderstellung der Gilchristschen Krankheit berechtigt. Wir müssen Buschke vollständig beipflichten, der, um Verwechslungen vorzubeugen, die Gilchristsche Krankheit Oidiomykosis genannt wissen will. Der Name Blastomykose ist nur für die durch echte Hefearten (Saccharomyzeten) bedingten Affektionen zu reservieren. Trotzdem die Gilchristschen Parasiten im Gewebe Hefeformen bilden, unterscheidet sich die Gilchristsche Krankheit und ihr Erreger in so wesentlichen Punkten von den hierzulande beobachteten Hefeinfektionen, daß wir sie von den letzteren vollständig abtrennen müssen. Ich möchte mir gestatten, diese Differenzen kurz zu skizzieren:

1. Die Gilchristsche Krankheit ist klinisch wohl charakterisiert. Die bei derselben bestehende Hautaffektion beginnt als knotenförmiges Infiltrat, das abszediert und in ein Ulkus sich umwandelt, dessen Basis papillär zu wuchern beginnt und an die Tuberculosis verrucosa erinnert. Die durch Hefe verursachten Hauteffloreszenzen sind in ihrem Aussehen sehr verschieden. Bald gleichen sie Akne-Knötchen, bald wieder torpiden Geschwürchen mit unterminierten Rändern, bald exulzerierten, schmierig belegten Granulationen, ähnlich denen der Folliculitis exulcerans nasi.

2. Die Gilchristsche Mykose führt oft zu Meta-



stasen in Knochen, Gelenken oder inneren Organen, die Saccharomykose nur außerordentlich selten (Fall Buschke, Curtis, Hansemann).

3. Die Granulome der Gilchristschen Krankheit enthalten reichlich Riesenzellen und nur wenige, schwer nachweisbare, meist intrazelluläre Parasiten, deren Protoplasma zwar Granula enthält, aber keine Vakuolen. Pathogene Hefen erzeugen niemals so viel Riesenzellen und finden sich in Haufen im Epithel sowohl als in den tieferen, entzündlich veränderten Gewebsschichten. Sie halten das Anilin-Gentianaviolett nicht so intensiv zurück und lassen in ihrem Leib oft Vakuolen erkennen.

4. Der Erreger der Gilchristschen Krankheit ist sehr schwer züchtbar, wächst außerordentlich langsam, bildet in der Kultur fast ausschließlich Fäden, die Ektosporen produzieren, welche in Gestalt und Größe den Hefeformen des Parasiten im Gewebe entsprechen. Er ist nicht imstande, Zucker zu vergären.

Die hierzulande isolierten Hefen gehen leicht und rasch an, bilden selten und erst in späteren Generationen Fäden; sie zerlegen Zucker in Alkohol und Kohlensäure.

5. Die Gilchristschen Parasiten sind auf Tiere übertragbar und rufen den menschlichen analoge Gewebsalterationen hervor, die Hefen sind nur selten tierpathogen und verursachen oft nur eine Septiko-Pyämie, ohne an der Inokulationsstelle regelmäßig eine reaktive Entzündung nach Art eines Primäraffektes zu veranlassen.

Die Gilchristsche Krankheit ist also eine Mycose sui generis. Sie ist erfreulicherweise bei uns nicht endemisch und bis jetzt nur auf Nord- und Südamerika beschränkt. Druelle hat seinerzeit die Sporotrichose eine Modekrankheit der Franzosen genannt; mit demselben Recht könnte man die Gilchristsche Mykose als Modekrankheit der Amerikaner bezeichnen. Jedenfalls interessant ist die Tatsache, daß Mykosen oft so streng an gewisse Gebiete lokalisiert sind. Doch diese Erscheinung ist jedem, der sich mit der Epidemiologie der Fadenpilzerkrankungen befaßt, geläufig; die Mikro-



sporie z. B. bevorzugt London und Paris, die Sporotrichose Frankreich und den Westen Europas.

Trotzdem ist natürlich die Möglichkeit gegeben, daß auch bei uns sporadische Fälle des Gilchristschen Leidens auftreten. In letzter Zeit (1910 und 1912) sind zwei Beobachtungen von französischen Forschern mitgeteilt worden, welche Krankheitsprozesse betrafen, deren Erreger dem Gilchristschen Parasiten entschieden nahestehen.

de Beurmann, Gougerot und Vaucher beschrieben eine Oidiomykose, die mit drei Primäraffekten in Form mäßig schmerzhafter und geröteter Infiltrate am Fußrücken und am inneren Fußrande der Patientin begann. Diese Knoten wandelten sich in Abszesse um, welche nur wenig serösen Eiter sezernierten und alsbald mit oberflächlicher Narbenbildung abheilten. Im Laufe der nächsten Wochen entstanden ähnliche metastatische Entzündungsherde am Nacken und an der Hinterseite des linken Beines. Die letztgenannte Effloreszenz erreichte Fünffrankstückgröße, hatte violettrote Ränder und bildete ein flaches, unterminiertes Ulkus. Analoge Gummen fanden sich an beiden Armen.

Trotz dieser Nachschübe, die sich über Monate erstreckten, blieb der Allgemeinzustand der Patientin unbeeinflußt.

Die Kultur des Abszeßinhaltes ergab einen schleimigen, glänzenden Rasen, der ausschließlich aus runden, teils einzeln, teils in Sproßform angeordneten Hefezellen bestand. Glukose vergärten sie in Alkohol und Kohlensäure. Die späteren Kulturen hingegen wurden gelblich, an der Oberfläche gewulstet und enthielten nicht bloß Hefezellen, sondern auch aus diesen hervorgegangene Fäden. Diese Fadenform nun behielt der Parasit endgültig bei und verlor allmählich die Eigenschaft, Zucker zu spalten. Gougerot zählte den Mikroorganismus zu den Oidien und nannte ihn Oidium cutaneum.

Der rasche Effekt der Joddarreichung bestätigte klinisch die bakteriologische Diagnose.

Die weiße Ratte erwies sich als sehr empfänglich. Intraperitoneale Impfung erzeugte Peritonitis mit subsequenter Septikämie, subkutan gelang es sowohl lokale als auch metastatische



abszedierende Knoten hervorzurufen, die klinisch und mikroskopisch den menschlichen Läsionen glichen.

„Parendomykose“ nannten Balzer, Gougerot und Burnier eine Erkrankung, in deren Verlaufe an der Außenseite des rechten Oberschenkels Knoten auftraten, welche indolent waren und spontan perforierten. Nach Entleerung des blutigserösen Inhaltes sank die wenig infiltrierte Wand der Abszeßhöhle in sich zusammen und um die Fistelöffnung entstand eine kraterförmige Ulzeration. Die Geschwürsflächen vernarbten teils, teils bedeckten sie sich mit wuchernden, papillären Granulationen.

Die aus geschlossenen Knoten aspirierte, gelbliche, krümmelige Flüssigkeit wurde auf Maltoseagar verimpft. Nach fünf Tagen schon erschienen kleine, weiße, glänzende Kolonien, die rasch trocken und gelblich wurden. Die Oberfläche wulstete sich und gewann alsbald durch ihre poröse Struktur das Aussehen eines „Mühlsteines“. Ganz junge Kulturen bestanden mikroskopisch aus Hefezellen; in älteren jedoch bildeten sich kürzere und längere sporulierende Fäden. Dieser Erreger steht demnach dem Soorpilze nahe: unterscheidet sich jedoch von ihm durch die fehlenden Chlamydosporen.

Die Zukunft wird lehren, ob der Gilchristschen Mykose bei uns nur ein theoretisches Interesse zukommt oder ob deren Kenntnis hierzulande ebenso wichtig ist wie in den Ländern des amerikanischen Erdteils.

Literatur.

Die folgende Zusammenstellung kann natürlich keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen und berücksichtigt nur die zitierten Autoren. Die unten angeführten Arbeiten von Buschke („Die Blastomykose“, „Die Sproßpilze“ und „Die Hautblastomykose“) und von Oppenheim und Löwenbach („Beitrag zur Kenntnis der Hautblastomykose“) enthalten ausführliche Literaturreferate.

Abrami und Widal. Annal. de dermatol. et syph. 1908. — Balzer, Gougerot und Burnier. Annal. de dermatolog. et syph. 1912. — de Beurmann-Gougerot. Annal. de dermatol. et syph. 1906, 1907, 1909. — de Beurmann, Gougerot und Vaucher. Revue de medecine 1910. — Bloch. Arch. für Dermatol. und Syph. 1908. — Derselbe. Zeitschr. für Hygiene und Infektionskr. 1909. — Derselbe. Medizin. Klinik 1909 (Beiheft 8—9). — Derselbe. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1909. — Derselbe. „Die allgemein pathologische Bedeutung der Dermatomykosen.“ Beiträge aus dem Gebiete der Dermat. und Syph. 1913. — Boström. Zieglers Beiträge zur path. Anatomie.



Fig. 7

Fig. 9

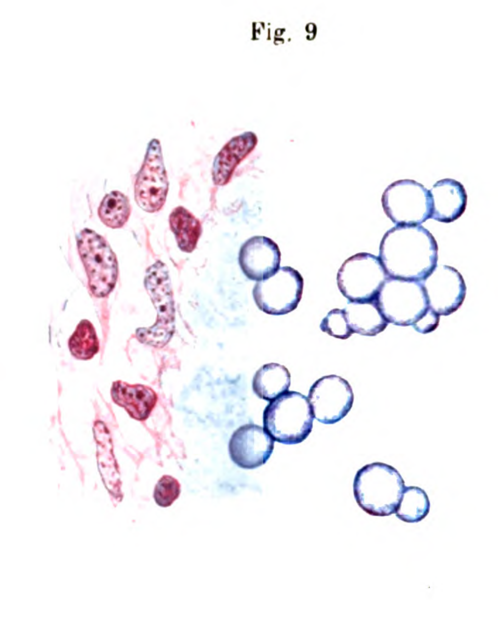


Fig. 8

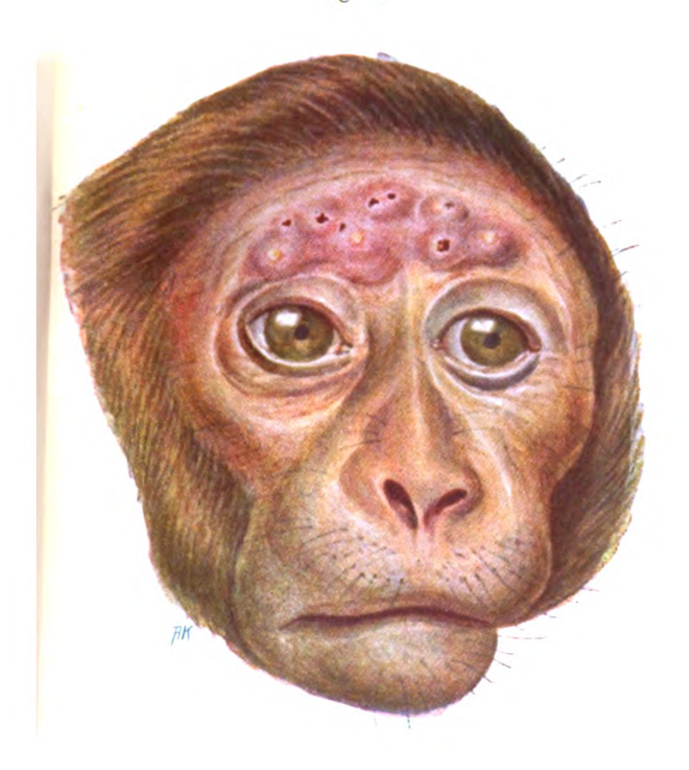
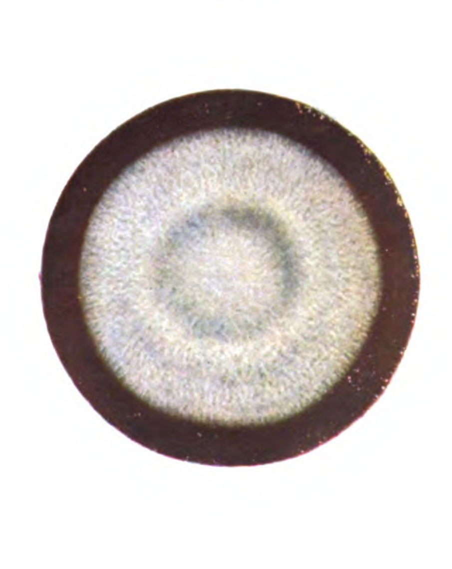


Fig. 10



Stein: Die Gilchristsche Krankheit (Blastomycosis americana).

Aus der deutschen dermatologischen Klinik in Prag.

Zellteilung in kultivierter Haut und Kornea.

Von Prof. C. **Kreibich**.

(Hiezu Taf. XLV.)

Gemeinsam allen Arbeiten über die Gewebskultur ist die Angabe, daß mitotische Teilung fehlt, also Karyokinesen nicht anzutreffen sind. Kyrle hat gefunden, daß die Zwischenzellen in normalen Hoden sich mitotisch, in röntgenisierten, also geschädigten Hoden, direkt teilen. Insofern vom Körper getrennte Kulturhaut als geschädigtes Gewebe aufzufassen ist, erklärt sich das von allen Untersuchern angegebene Fehlen der Karyokinesen. Indem aber aus anderen Gründen eine Zellvermehrung vermutet wird, nimmt man an, daß sie amitotisch zustande kommt. Da genauere Angaben und Beschreibungen darüber nicht vorliegen, ist dieser Punkt Annahme geblieben und die Frage, ob in der Kultur echte Zellvermehrung stattfindet, ist nicht soweit beantwortet, daß durch zwingende Befunde gegenteilige Auffassungen widerlegt werden könnten. Auch in unserer Mitteilung über Kultur erwachsener Haut auf festem Nährboden konnten wir diesen letzten Beweis nicht bringen, verwiesen aber auf das Vorhandensein von Kern- und Zellbildern, deren genaueres Studium zur Beantwortung der Frage zu führen versprach. Wir berichten im folgenden über diese Untersuchungen und zwar nur insoweit, als sie sich auf die Zellteilung erstrecken, und lassen die schwer deutbaren mikrochemischen Befunde, die sich auf den absterbenden Kern, auf den Austritt von Nuklearsubstanz ins Protoplasma beziehen, wie letzterer vor kurzem von Donagh bei Karzinom und Entzündung beschrieben wurde, einstweilen beiseite.

In Fig. 1—10 sind Zellteilungen abgebildet, wie wir sie in der kultivierten Haut antrafen. Sie sind besonders von jenen



Fällen entnommen, wo wir intensiveres Wachstum beschrieben. Zellteilungen waren im allgemeinen bei der Haut wenig anzutreffen, was wohl zum Teil darauf zurückzuführen ist, daß wir zur Untersuchung unser altes Material benutzten. Dieses war nicht in Sublimat fixiert und kam meist erst am 2. bis 3. Tag der Kultivierung zur Untersuchung. Wir haben mittlerweile in der Kornea des Rindes ein viel günstigeres Objekt kennen gelernt und uns überzeugt, daß der beste Zeitpunkt, in welchem Zellteilungen angetroffen werden, innerhalb 14—20 Stunden der Kultur bei Bruttemperatur, 24—36 Stunden bei Zimmertemperatur gelegen ist. Wir kultivierten die Kornea von frischgeschlachteten Rindern, auf 1% Bouillonagar, indem wir ohne irgendwelche vorherige Desinfektion nur mit ausgekochten Instrumenten die Kornea abtrugen und in Streifen geschnitten auf die Oberfläche des Nährbodens brachten. Vielfach erfolgte im Brutofen schon in dieser Zeit Bakterienwachstum, aber fast ebensoviele Stücke bleiben genügend steril und für die Untersuchung brauchbar, viel häufiger ist letzteres natürlich bei Zimmertemperatur der Fall. Kleinere Verunreinigungen stören übrigens das Resultat nicht und schalteten wir nur solche Stücke aus, die vollkommen überwuchert waren. Das Material wurde in Sublimatkochsalz (Sublimat 16·0, NaCl [9 : 1000] 200·0) fixiert, Alkohol gehärtet und in Paraffin so dünn wie möglich geschnitten. Wir bringen die von der Kornea stammenden Bilder in den Fig. I—XXII.

Haut: Figur 1—4 zeigt Epithelzellen mit geteiltem Kern und zum Teil beginnende Einschnürung des Protoplasmas; feinere Kernstruktur nicht zu erkennen. Fixation in Müllerformol. Figur 5 und 6 zeigt neben der direkten Kernteilung bereits deutliche Zweiteilung des Protoplasmas. Die beiden Kerne noch durch eine längere Chromatinbrücke, in der etwas streifige Zeichnung zu erkennen ist, verbunden.

Durch noch stärkere Verlängerung dieser Brücke entsteht das für die Teilung von Epithelzellen merkwürdige Bild der Figur 8. Die obere Zelle, wo das Chromatin den unteren Pol einnimmt, ist die alte Zelle, von ihr läuft das Chromatin wie ein dickerer Faden in die zweite Zelle, zeigt auf der Hälfte des Weges eine Anschwellung und ist auf dem ganzen Weg



von Protoplasma gefolgt. In der neuen Zelle findet sich um den Kern ein charakteristischer lichter Hof. E. Menzl hat diese Form der direkten Zellteilung in 2 Fällen bei Blutkörperchen von Scorpaena porcus beobachtet und wir geben seine Abbildung Figur 7 wieder. Diese Teilungsform kehrt bei der Kornea oft wieder. Figur 9 und 10 zeigt denselben Vorgang in etwas früherem Stadium mit weniger deutlicher Abschnürung des Protoplasmas zu zwei Zellen.

Kornea: Zunächst überzeugten wir uns an der normalen Kornea, daß zwar Mitosen ziemlich häufig, die zu beschreibenden Zellbilder aber nicht vorkommen. Sie fehlen auch noch nach 6 Stunden Bruttemperatur, obzwar bereits zu dieser Zeit die Basalzelle Massenwachstum zeigt, insofern ihr Protoplasma reichlich, der Kern etwas größer und das Chromatinnetz lockerer und deutlicher geworden ist. Zwischen 14—24 Stunden trafen wir, wie bereits erwähnt, die meisten Zellteilungen. Wie bei der Haut, findet sich offenbar aus den dort angegebenen Gründen nicht in jeder Kornea deutliches Wachstum. In positiven Versuchen zeigt sich Wachstum nur in den unteren Zellreihen und verrät sich hauptsächlich in Veränderungen innerhalb der Basalzellenreihe. Die Basalzellen sind oft auf das Doppelte der Höhe nach verbreitert, vielleicht etwas verschmälert, in gleicher Weise die Kerne nach der Höhe zu ausgezogen, dabei sind die Zellen vielfach nach rechts und links verschoben, wodurch der sonst regelmäßige Bau der Basalreihe gestört ist. Die Kerne weisen ein etwas lockeres und dadurch deutliches Chromatinnetz auf, mit vollständig normaler Färbbarkeit für basische Farben.

Man findet hier vielfach direkte Zellteilungen von einem offenbar noch vollkommen physiologischem Typus, wobei der in die Länge gezogene Kern sich mit dem Protoplasma einschnürt, mit allen Qualitäten der Mutterzelle in die Tochterzelle übergeht und beide Zellen sich im Aussehen nicht von den umgebenden ungeteilten Epithelien unterscheiden. Eine solche geteilte Zelle zeigt Figur X, wobei die beiden Kerne noch durch fädiges Chromatin verbunden sind und die beiden Kerne die gleiche Beschaffenheit des Chromatins aufweisen. Neben diesem physiologischen findet sich noch ein anscheinend pathologi-



scher Teilungstypus. Da aus der ursprünglichen Zelle in den nun zu beschreibenden Formen sich immer ein neues Zellindividuum mit Kern und Protoplasma entwickelt, so widerlegt sich der Einwand, daß es sich hier nur um Kerndegenerationen handelt, und man kann berechtigterweise von einer wenn auch abnormen direkten Zellteilung sprechen.

Figur I zeigt den großen geblähten Kern mit dem lockeren Chromatinnetz und mehreren Chromatinkörpern. Ein Chromatinkörper hat die Kernmembran durchbrochen und liegt mit dem Chromatinnetz des Kernes durch ein kurzes Stück verbunden im Protoplasma. Figur II. Chromatinnetz gegen eine Stelie hindrängend, von der ein Chromatinkörper ausgehend, als Kern in eine Tochterzelle mit stärker eosinophilem Protoplasma endet. Figur III. Abschnürung einer ähnlich entstandenen Zelle. Die Anordnung des Chromatins zeigt noch den Weg, den es bei der Teilung genommen hat. Figur IV. Zelle mit zwei Kernen, von welchen der eine in den Kern der Tochterzelle übergeht. Figur V. Eben geteilte Zelle. Chromatin gegen die beiden zueinander liegenden Pole zusammengedrängt, Verbindungsbrücke zeigt fädige Struktur. Figur VI. Abstoßung einer Tochterzelle an dem unteren Pol der Zelle; von dem neuen Kern wieder ein Chromatinkörper durch das Protoplasma ausgestoßen. Figur VII. VIII, IX, X, XI, XII, XIII zeigt im wesentlichen den Vorgang, wie eine fadenförmige Verdickung des Chromatinnetzes sich mit verschieden langem Verbindungsstück in den ovalen Kern der neuen Zelle fortsetzt. Protoplasma der neuen Zelle bereits meist reichlich vorhanden, sich etwas intensiver mit Eosin färbend; um dem neuen Kern eine hellere Zone; in Figur XII Protoplasma gering. Figur XIV. Verbindungsstück ziemlich lang, in dessen Mitte um den zentralen Chromatinfaden an einer Stelle Andeutung einer Chromatinnetzbildung; nicht deutlich abgrenzbares Protoplasma längs des ganzen Verbindungsstückes. Figur XV zeigt drei geteilte Kerne. Die Kerne durch den dunklen Chromatinfaden miteinander verbunden. Zwei Kerne liegen in einem Protoplasma. Figur XVI. Der Chromatinfaden teilt sich in zwei Teile und führt zu zwei neuen Zellen mit deutlichem Protoplasma. Figur XVII zeigt mehrfache Teilung des Kernes in senkrechter Richtung und



eine seitliche Sprossung mit deutlicher Protoplasmahülle. Figur XVIII, XIX, XX zeigt Dreiteilung des Kerns, von Protoplasma umgeben, wobei wie bei Figur XX das ganze Zellgebilde so in die Länge gezogen ist, daß es über 5 bis 6 benachbarte Epithelzellen hinwegreicht. Figur XXI. Ähnliche lange und zum Teil zu bizarren Formen ausgezogene Kerne, um welche aus technischen Gründen Protoplasma nicht deutlich nachweisbar war. Figur XXII zeigt einen ähnlichen Kern von einer Mutterzelle ausgehend, wo drei abgehende Chromatinkörper deutlich Pyroninreaktion geben. Während sich gewöhnlich das Chromatin mit Hämatoxylin dunkelviolett und Methylgrünpyronin grün färbte, sahen wir ab und zu einen wie in Figur II ausgestoßenen Chromatinkörper ohne Protoplasma mit letzterem Farbstoff rot gefärbt. Donagh vermutet nach Bildern, die er im Karzinom gesehen, hinter diesem pyroninophilen Teil den Nukleolus der neuen Zelle, eine Auffassung, die viel Wahrscheinlichkeit für sich hat. Das Endresultat des letzteren Teilungsvorganges sind dann zwei Zellen mit rundem, ziemlich intensiv gefärbtem Kern und etwas stärker eosinophilem Protoplasma, sie liegen manchmal weiter von einander entfernt, was sich aus obigem Vorgang leicht erklärt. Nach 24 Stunden Bruttemperatur setzen an manchen Kernen der Kornea degenerative Vorgänge ein, die für die eingangs gestellte Frage nicht weiter in Betracht kommen, die aber geeignet sind, Einblick in das Wesen der Kernsubstanz zu gestatten.

Zusammenfassung.

In kultivierter Haut und Kornea kommt Zellteilung vor. Sie ist eine amitotische; zeigt a) einen physiologischen Typus wobei der Tochterkern das gleichbeschaffene Chromatinnetz wie der Mutterkern aufweist. Allmähliche Übergänge führen b) zu einem pathologischen Teilungsvorgang. Das Chromatin des Mutterkernes geht von Protoplasma gefolgt fadenförmig in den neuen Kern über, um welchen sich in runder Form das Protoplasma der neuen Zelle lagert. Schon auf diesem Wege kann es durch Verdickung des zentral gelegenen Chromatinfadens

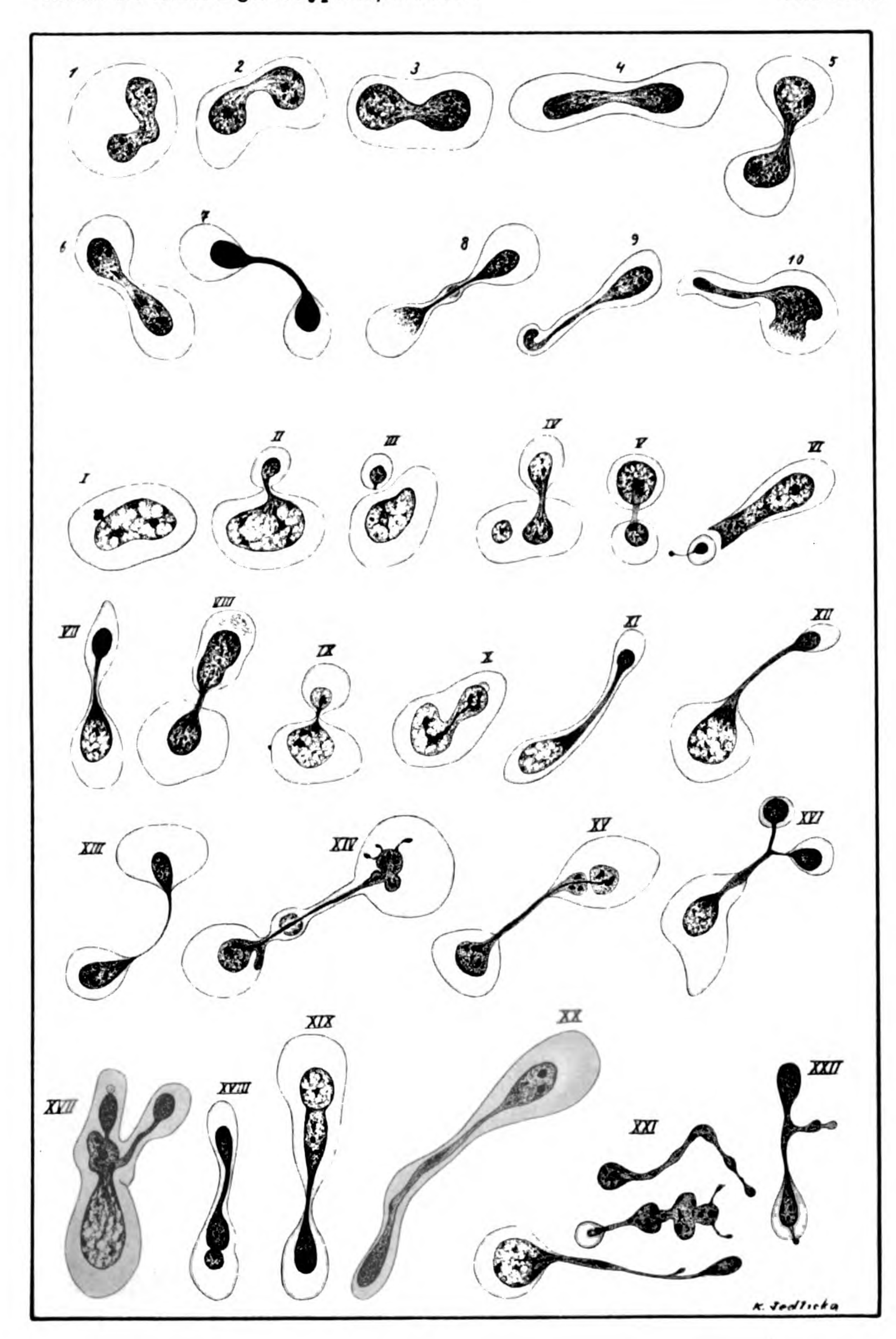


durch Bildung eines Netzes und durch Verbreiterung des begleitenden Protoplasmas zu einer Zellanlage kommen, es kann vom Tochterkern aus das Chromatin zur Bildung einer weiteren Zelle führen, oder es kann endlich der von Protoplasma umkleidete Chromatinfaden seitlich sprossen und an den Enden zur Bildung neuer Zellen führen.

Der Teilungsvorgang erstreckt sich öfters über mehrere Epithelzellen hinweg. Es kann endlich aus dem Chromatinnetz der Mutterzelle ein einziger kurzer Chromatinfaden austreten, dessen knopfförmiges Ende zum Kern einer der Mutterzelle unmittelbar aufliegenden Tochterzelle wird.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. XLV ist dem Texte zu entnehmen.

Eingelaufen am 4. Juli 1914.



Kreibich: Zellteilung in kultivierter Haut und Kornea.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

SACH-REGISTER.



AUTOREN-REGISTER.



